

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: RESPUESTA Y SEGURIDAD DURANTE LOS PRIMEROS DOS AÑOS DE INICIADA LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE MAXIMA ACTIVIDAD EN ADULTOS VIH POSITIVOS DE LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DESDE AGOSTO DEL 2007 A AGOSTO DE 2011.

DISERTACION PREVIA LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

ARMIJOS AGUILAR MARIA LORENA

SANTILLAN VASCONEZ ANA MARIA

Director: Dr. Nelson Cevallos

Quito, 19 de Diciembre del 2011

DEDICATORIA

A nuestros padres y hermanos...

Ana María y María Lorena

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Nelson Cevallos por haber sido más que un profesor un amigo, por todos los conocimientos que compartió con nosotras, por su tiempo y apoyo dedicado a este trabajo.

AL doctor Marco Antonio Pino por su paciencia, consejo oportuno y valioso tiempo consagrado a esta investigación.

A cada uno de los pacientes de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, por compartir con nosotras sus vivencias y convertirse de esta forma en el elemento medular que permitió la realización del presente trabajo de investigación.

A los miembros del equipo de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés por permitirnos ser parte de su quehacer profesional y humanístico diario, brindándonos las facilidades necesarias para la recolección de la información.

A la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador la cual nos abrió las puertas, preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.

A mis padres, Adela y Xavier, por haber sido los pilares de mi vida, por haberme apoyado y guiado con su ejemplo y sus consejos. Porque con su cariño y dedicación me han ayudado a llegar donde hoy estoy.

A mis abuelitos, Oswaldo y Adela, por haber sido mis segundos padres, por estar siempre conmigo, pendientes, preocupados, dispuestos a alentarme en todo momento.

A mis hermanos, Alejandro, Chovi, Coco, Lorena, por su apoyo incondicional en todo momento, porque cada uno de ellos me inspirara en diferentes aspectos de la vida.

A mi mejor amigo, Marquito, por su paciencia, comprensión y por estar siempre presente en los momentos indicados.

A toda mi familia por haber estado conmigo todo el tiempo de cerca y a lo lejos, por darme alegría, por festejar conmigo mis logros y ayudarme a sobrellevar los tropiezos.

A mi amiga Lore, por haber sobrepasado conmigo las dificultades en la realización de este trabajo siempre con una sonrisa, por haber aprendido y reído conmigo de cualquier cosa.

Al doctor Gady Torres por sus consejos para la realización de este trabajo.

Ana Maria

A Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, sabiendo que está conmigo en cada paso que doy.

A mis padres, Eduardo y Mery, pilares fundamentales en mi vida, quienes han velado por mi bienestar y educación, haciendo de su tenacidad y lucha diaria el máximo ejemplo a seguir; a mis hermanos, Alex y Gaby, mi apoyo incondicional en todo momento. A toda mi familia que me acompañó en esta aventura, quienes supieron entender mis ausencias y mis malos momentos, depositando su confianza en cada reto que se me presentaba. Los amo.

Lore

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	15
ABSTRACT.....	17
CAPITULO I. INTRODUCCION.....	19
CAPITULO II. REVISION BIBILOGRAFICA	24
2.1. HISTORIA	24
2.2. EPIDEMIOLOGIA	26
2.3. TRANSMISION	29
2.4. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	32
2.4.1. VIROLOGIA DEL VIH.....	32
2.4.2. ESTRUCTURA DE VIH-1.....	32
2.4.3. CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH	33
2.5. LINFOCITOS T CD4	36
2.6. LA INFECCION POR VIH	38
2.6.1. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	38
2.6.1.1. Fase precoz o aguda.....	38
2.6.1.2. Fase intermedia o crónica.....	40
2.6.1.3. Fase final o de crisis	41
2.6.2. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA EN EL ADULTO	41
2.6.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	45
2.7. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	47
2.7.1. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	47
2.7.2. CALIDAD DE VIDA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	48
2.7.3. PARAMETROS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	49
2.7.4. FARMACOS ANTIRRETROVIRALES	51
2.7.5. ESQUEMA DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	53
2.7.6. MONITOREO DEL TRATAMIENTO	58
2.7.6.1. Objetivos del tratamiento antirretroviral	64
2.7.6.2. Fracaso del tratamiento antirretroviral	65

2.7.6.3. Síndrome de reconstitución inmune	68
2.7.6.4. Simplificación del tratamiento.....	68
2.7.7. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	69
2.7.7.1. Clasificación de efectos adversos	69
2.7.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	73
CAPITULO III. METODOS	75
3.1. PROBLEMAS	75
3.2. OBJETIVOS.....	75
3.3. TIPO DE ESTUDIO	76
3.4. MUESTRA	76
3.5. CRITERIOS DE INCLUSION	77
3.6. CRITERIOS DE EXCLUSION	77
3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	78
3.8. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	79
3.9. PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....	84
3.10. ASPECTOS BIOETICOS.....	84
CAPITULO IV. RESULTADOS.....	85
CAPITULO V. DISCUSION	114
LIMITACIONES	121
FORTALEZAS	121
CONCLUSIONES.....	123
RECOMENDACIONES.....	123
CAPITULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	125
ANEXOS	136
9.1. Formulario de atención integral a pacientes con VIH.....	136
9.2. Consentimiento Informado.....	139
9.3. Cuestionario	140
9.4. Tablas de toxicidad para adultos de la DMID	144

LISTA DE TABLAS

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIH POR EL CDC	42
TABLA 2: CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH	42
TABLA 3: TIPOS DE PRUEBAS PARA VIH	46
TABLA 4: CRITERIOS DE POSITIVIDAD PARA VIH POR LA TÉCNICA DE WB	46
TABLA 5: ALGORITMO DE INICIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ECUADOR	50
TABLA 6: FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	51
TABLA 7: ESQUEMA DE RECOMENDACIÓN PARA INICIO DE TARMA	53
TABLA 8: CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DE VARIOS AUTORES	60
TABLA 9: OBJETIVOS TERAPÉUTICOS SEGÚN DIVERSOS AUTORES	64
TABLA 10: CRITERIOS DE FRACASO TERAPÉUTICO SEGÚN VARIOS AUTORES	65
TABLA 11: CLASIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS PRECOCES Y TARDÍOS DE TARMA	69
TABLA 12: TOXICIDAD ESPECÍFICA POR FAMILIA DE ANTIRRETROVIRALES	70
TABLA 13: SEVERIDAD DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN DMID	72
TABLA 14: DEFINICIONES OPERACIONALES DE OBJETIVO, FRACASO Y RESPUESTA TERAPÉUTICA.	79
TABLA 15: ESTADO CIVIL Y NIVEL DE INSTRUCCIÓN DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	86
TABLA 16: OCUPACIÓN DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	87
TABLA 17: CATEGORÍAS CLÍNICO INMUNOLÓGICA DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, AL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN E INICIO DE LA TERAPIA. (N=99)	89

TABLA 18: CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, AL SER DIAGNOSTICADOS DE VIH E INICIAR LA TERAPIA.....	90
TABLA 19: ESTADÍSTICOS DE LINFOCITOS T CD4+ DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, AL SER DIAGNOSTICADOS DE VIH E INICIAR LA TERAPIA. (N=99)	91
TABLA 20: ESTADÍSTICOS DE CARGA VIRAL AL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN E INICIO DE LA TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	92
TABLA 21: ESTADÍSTICOS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN E INICIO DE LA TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	94
TABLA 22: CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99).....	100
TABLA 23: FRECUENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS PRESENTADAS ENTRE LOS 6 Y 24 MESES DE INICIADA LA TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=9)	103
TABLA 24: FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS TEMPRANAS Y SU RELACIÓN CON EL MEDICAMENTO CAUSAL, EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=46)	104

TABLA 25: ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES DEMOGRÁFICAS CON RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	107
TABLA 26: COMPARACIÓN DE MEDIAS SEGÚN LA T STUDENT ENTRE DIFERENTES CORTES DE IMC A LO LARGO DE LOS 24 MESES INICIALES DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL Y SU SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	108
TABLA 27: ASOCIACIÓN ENTRE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y OTRAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MISMA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	109
TABLA 28: ASOCIACIÓN ENTRE RESPUESTA VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	110
TABLA 29: ASOCIACIÓN ENTRE RESPUESTA VIROLÓGICA E INMUNOLÓGICA CON OTRAS VARIABLES RELACIONADAS CON LAS MISMAS, EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	110
TABLA 30: ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIONES OPORTUNISTAS Y LINFOCITOS T CD4 EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	112
TABLA 31: ASOCIACIÓN ENTRE REACCIONES ADVERSAS Y VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	112

TABLA 32: ASOCIACIÓN ENTRE REACCIONES ADVERSAS Y OTRAS VARIABLES, EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	113
---	-----

I. LISTA DE GRAFICOS

GRÁFICO 1: PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS	78
GRÁFICO 2: GRAFICO DE BIGOTES DE EDAD DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS. (N= 99).....	85
GRÁFICO 3: PORCENTAJE DE NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	88
GRÁFICO 4: FRECUENCIA DE PACIENTES CON CARGA VIRAL MENOR Y MAYOR A 100 000 COPIAS/ML AL DIAGNÓSTICO DE VIH E INICIO DE LA TERAPIA, EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99).....	92
GRÁFICO 5: GRAFICO DE BIGOTES DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL AL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN E INICIO DE LA TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	93
GRÁFICO 6: FRECUENCIA DE RAZONES DE CAMBIO DE TERAPIA INICIAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=30)	95

GRÁFICO 7: FRECUENCIA DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA, CLÍNICA Y VIROLÓGICA DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99).....	96
GRÁFICO 8: EVOLUCIÓN VIROLÓGICA DE LA ENFERMEDAD EN FRECUENCIAS, DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	97
GRÁFICO 9: EVOLUCIÓN INMUNOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	98
GRÁFICO 10: CAJA DE BIGOTES DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	99
GRÁFICO 11: EVOLUCIÓN MEDIA, PERCENTIL 27 Y 75 DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE TERAPIA EN PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	99
GRÁFICO 12: KAPLAN MEIER DE CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS VIROLÓGICOS EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	101
GRÁFICO 13: FRECUENCIA DE FRACASO VIROLÓGICO, INMUNOLÓGICO Y CLÍNICO DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=9).....	102

GRÁFICO 14: SEVERIDAD EN LAS REACCIONES ADVERSAS TEMPRANAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=46)	105
GRÁFICO 15: PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS TEMPRANAS QUE REQUIEREN CAMBIO TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=45)	106
GRÁFICO 16: PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS TARDÍAS QUE REQUIEREN CAMBIO TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=13)	106
GRÁFICO 17: COMPARACIÓN DE MEDIAS SEGÚN LA T STUDENT ENTRE DIFERENTES CORTES DE IMC A LO LARGO DE LOS 24 MESES INICIALES DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	108
GRÁFICO 18: KAPLAN MEIER DE LINFOCITOS T CD4 SOBRE 200 CEL/ML EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIARON TARMA ENTRE AGOSTO DEL 2007 Y AGOSTO DEL 2009 EN LA CLÍNICA DE VIH/SIDA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS (N=99)	111

II. LISTA DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1: ESTRUCTURA DEL VIH.....	33
ILUSTRACIÓN 2: CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH.....	35
ILUSTRACIÓN 3: HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	38

RESUMEN

El estudio buscó establecer el porcentaje de respuesta terapéutica durante los 24 primeros meses de TARMA, así como definir las reacciones adversas que más frecuentemente limitan su uso.

Tipo de estudio. Estudio analítico de corte transversal.

Muestra. Muestreo intencionado total de 99 pacientes.

Métodos. El estudio incluyó pacientes VIH positivos entre 20 a 65 años, que iniciaron la toma de antiretrovirales en el periodo de agosto 2007-2009. Se utilizó un documento diseñado por las autoras que recolectó información al momento del diagnóstico, inicio de la terapia y durante los 24 meses posteriores al mismo, basándose en la historia clínica y una entrevista médica estructurada. Se utilizó Chi cuadrado para la valoración de asociación de variables cualitativas. En variables cuantitativas paramétricas T de student y no paramétricas U Mann Withney. Adicionalmente se utilizó Kaplan Meier para valoración de objetivos virológicos, y determinación del momento de ascenso de linfocitos T CD4 sobre 200cel/ μ L.

Resultados. En el análisis global, 71% de pacientes respondieron exitosamente a la terapia durante los 24 meses de seguimiento. La frecuencia de fracaso terapéutico fue 8.8% (5.5% fracaso inmunológico, 2.2% fracaso virológico y 1.1% fracaso inmunológico y virológico). El IMC fue más alto en pacientes con éxito terapéutico a los 6, 12 y 18 meses y constituyó el único factor asociado a la respuesta terapéutica ($p < 0.05$).

La reacción adversa más importante fue la anemia que requirió sustitución de terapia en un 9.9% de pacientes, sin embargo, los síntomas neuropsiquiátricos fueron el evento adverso más frecuentemente reportado (32%).

Conclusiones. La mayor parte de pacientes responde adecuadamente al TARMA durante los 24 meses iniciales. Los efectos adversos más frecuentes son los síntomas neuropsiquiátricos, pero la anemia es la que más se asocia a cambio de terapia.

Palabras clave. VIH/SIDA, Respuesta terapéutica, objetivo terapéutico, fracaso terapéutico, TARMA, efectos adversos, cambio de tratamiento.

ABSTRACT

The aim of this study was to establish the therapeutic outcome rate during the first 24 months of HAART, and to define the most common adverse reactions that limit its usage.

Type of study. Cross-sectional analytical study.

Sample. Intentional sampling of 99 patients.

Methods. The study included HIV-positive patients between 20-65 years, who started taking antiretroviral in the period August 2007-2009. A document designed by the authors was made to collect information at the time of diagnosis, initiation of therapy and during the 24 months thereafter, based on a medical record and a structured medical interview. Chi square was used to evaluate the association of qualitative items, while Student t and Mann Whitney U tests were used to associate quantitative parametric and non parametric items respectively. Additionally, Kaplan Meier was used for evaluation of virological goals, and to determine the moment when CD4 lymphocytes go above 200 cells/ μ L.

Results. In an overall analysis, 71% of patients responded successfully to therapy during the 24 months of follow up. The frequency of treatment failure was 8.8%. The BMI was higher in patients with treatment success at 6, 12 and 18 months and was the only factor associated with therapeutic outcome ($p < 0.05$).

The most important side effect was anemia requiring replacement therapy in 9% of patients, however, neuropsychiatric symptoms occurred more frequently (32%).

Conclusions. Most patients respond well to HAART during initial 24 months. The most common side effects are neuropsychiatric symptoms, but anemia is the first cause of changing treatment.

Keywords. HIV / AIDS, therapeutic response, therapeutic outcome, treatment failure, HAART, adverse effects, change treatment.

CAPITULO I. INTRODUCCION

Según datos de ONUSIDA¹ para el año 2009, el número de personas infectadas por VIH² en el mundo estaba entre 31,1 y 35.8 millones, con una prevalencia más elevada en África y variable según la región; 2.4-3 millones correspondían a nuevos casos, de los cuales el 97% se observaban en países pobres y medianamente pobres. (1)

En el Ecuador se registró el primer caso en el año 1984, para el 2009 ya habían 21 885 (100%) casos y alrededor de 4 789 defunciones. Los jóvenes entre 20 y 44 años, representan el 72.5% de casos de personas VIH positivas, y el 78.3% de SIDA³ del total nacional. En la región costa se encuentran la mayoría de casos, siendo la provincia del Guayas la más afectada. En Latinoamérica las relaciones sexuales de hombres con hombres constituyen la principal forma de adquisición del virus en adultos. (2)

Si bien el tratamiento antirretroviral no lleva a la erradicación del virus en la persona, puede disminuir sustancialmente el riesgo de infecciones oportunistas, complicaciones asociadas a la infección e incluso el riesgo de muerte por inmunodepresión severa.

Los linfocitos TCD4+ son los mejores marcadores de progresión y son, por lo tanto, imprescindibles para establecer estadiaje y pronóstico de la infección. Además, junto con la carga viral permiten guiar la elección de tratamiento y profilaxis contra infecciones oportunistas.

¹ ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas dedicado al VIH/SIDA

² VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

³ SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida

La respuesta de la terapia antiretroviral va mucho más allá de una simple supresión de la replicación viral, implica además una restauración cuantitativa y cualitativa de la inmunidad evitando el riesgo de padecer infecciones oportunistas graves. Varios autores han definido en este sentido criterios de objetivos y fracaso terapéutico para cada uno de estos parámetros, sin embargo ninguno de ellos los integra con el fin de evaluar globalmente a la respuesta durante un periodo de tiempo como lo hace este estudio.

La mayoría de estudios indican que del 75% a 100% de los pacientes con TARMA⁴ llegaron a tener una carga viral indetectable entre los 6 meses y 1 año de terapia. La capacidad de cumplir con este objetivo y mantenerlo será lo que marque el desenlace de la enfermedad.

Resumiendo, la mayor parte de estudios acuerdan que la carga viral es el marcador principal de respuesta y fracaso terapéutico, sin embargo la supresión de la replicación viral deberá suponer una recuperación de la inmunidad así como la disminución de la morbimortalidad asociada al VIH. (3)

Por otro lado, se ha aceptado como respuesta inmunológica adecuada el aumento mínimo de 50-150 CD4/ μ L durante el primer año de iniciado de tratamiento (4), aunque este no es un parámetro preciso. Además, se debe tomar en cuenta que puede haber una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica de la terapia, teniendo en ocasiones una carga viral indetectable con CD4 estable o decreciente, en cuyo caso conviene evaluar la dosis de antirretroviral administrada (situación observada en dosis subóptimas), la toxicidad del medicamento, así como la presencia de otras entidades causantes de linfopenia (hipertensión portal por ejemplo).

⁴ TARMA: Terapia Antiretroviral de Máxima Actividad

La recuperación de los valores de linfocitos T CD4 y por tanto de la inmunidad, continúa durante varios años después de iniciada la terapia, pero puede verse limitado en pacientes cuyo valor basal era excesivamente bajo, en algunos de ellos los valores jamás sobrepasarán las 200 células/ μ L, en otros hay recuperación pero esta es muy lenta. Un nivel inferior a 100 células/ μ L, que perdura en el tiempo conlleva un riesgo elevado de progresión de la enfermedad.

Otro detalle importante en la monitorización del paciente en su primer año de terapia, especialmente en las primeras 16 semanas, constituye el síndrome de reconstitución inmune, el cual puede ser fácilmente confundido con una infección oportunista, una enfermedad autoinmune o fracaso terapéutico. (5)

Es imprescindible conocer a los pacientes cuyo tratamiento no cumple con las expectativas esperadas, con el fin de substituirlo lo más pronto posible por una terapia de segunda línea. En este sentido se han propuesto varias definiciones de fracaso terapéutico, enfocadas principalmente en parámetros virológicos, pero también inmunológicos y clínicos. Pese a ello son los primeros los que verdaderamente llevarán a la decisión de remplazar la terapia por lo que la definición de fracaso virológico es sinónimo de fracaso terapéutico para algunos autores. Esto se debe posiblemente a que la disminución de linfocitos TCD4+ inicia mucho después del ascenso de la viremia.

Los factores que influyen en el fracaso del TARMA pueden clasificarse en 3 grupos dependientes del paciente, de los fármacos o del virus. Entre los primeros, el más importante es la adherencia al tratamiento que es el mejor predictor de respuesta terapéutica. Los factores que dependen del fármaco se relacionan principalmente con la potencia del régimen

terapéutico, la falta de niveles en sangre por malabsorción o las interacciones medicamentosas y los errores de dosificación. Finalmente, entre los factores que dependen del VIH, el más importante es la resistencia al TARMA que resulta de la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica. Esta puede ser transmitida a otras personas, es variable según área o colectivo de pacientes estudiados y método empleado. (6)

Los fármacos ARV⁵ pueden producir numerosos efectos secundarios que se presentan al inicio del tratamiento y a largo plazo. En este último caso suelen asociarse a procesos fisiológicos o comorbilidades relacionados con el envejecimiento. Algunos de ellos son específicos de fármacos y otros de grupo.

El más grave de ellos, una combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática, es inducido por d4T⁶ y, en menor medida, por AZT⁷ y ddl⁸. Su incidencia es baja, pero si no se diagnostica a tiempo puede ser mortal. Aunque todos los antiretrovirales pueden provocar reacción de hipersensibilidad, son mucho más frecuentes con ABC⁹ y los no nucleósidos (ITINAN)¹⁰. Otra reacción adversa puede ser la hepatotoxicidad, el efecto adverso específico de grupo más importante de los fármacos no nucleósidos, si bien su intensidad suele ser leve o moderada.

Trastornos neuropsiquiátricos, (mareo, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión, ansiedad, despersonalización, etc.) se presentan en más del 50% de los casos, los cuales,

⁵ ARV: Antirretrovirales

⁶ d4T: Estavudina

⁷ AZT: Zidovudina

⁸ ddl: Didanosina

⁹ ABC: Abacavir

¹⁰ ITINAN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos

aunque suelen remitir en las primeras 2-4 semanas, obligan a interrumpir el tratamiento en un pequeño porcentaje de casos.

Los antirretrovirales pueden inducir toxicidad renal en menor proporción. Es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de CD4).

Una dislipidemia caracterizada por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol-LDL y, sobre todo, triglicéridos, es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TARMA. Aunque tradicionalmente se ha relacionado esta dislipidemia con IP¹¹, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos y otros fármacos antirretrovirales, especialmente los análogos de timidina, también inducen dislipemia.

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación). La lipoatrofia, el efecto adverso más temido por los pacientes, se relaciona particularmente con los análogos de la timidina.

Las interacciones de los fármacos antirretrovirales entre sí o con otros medicamentos constituyen un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. Las más relevantes suelen ser las interacciones farmacocinéticas, especialmente a nivel del metabolismo de los fármacos.

¹¹ IP: Inhibidores de Proteasa

APITULO II. REVISION BIBILOGRAFICA

2.1. HISTORIA

Aún no está bien dilucidado el momento y lugar donde nació el VIH, sin embargo, podemos situar su origen en el siglo XX, donde inició su investigación y aparecieron las primeras pruebas de la existencia de la enfermedad. En efecto, en 1981 el Profesor Michael Gottlieb de la Universidad de California publica una reseña de 5 casos de jóvenes homosexuales que presentaban neumonía por *Pneumocistis carinii*, todos ellos con gran afección de la inmunidad celular, poniendo en manifiesto la presencia de una “inmunodepresión potencialmente transmisible”. (7) (8) En ese mismo año, el ex director de la National Gay TaskForce, Bruce Voeller, propone llamar a esta nueva condición como “Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida”(SIDA) lo cual es aceptado más tarde por el CDC. (7)

Más adelante, el Profesor Luc Montagnier asegura haber aislado el virus del sida a partir del análisis de un ganglio linfático, al que lo nombra LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). Dos años más tarde el Profesor Robert Gallo lo contradice indicando que la causa del SIDA es el virus HTLV III (Human T cell Leukemia Virus III) identificado por su equipo. Se desata entonces una gran pelea en torno a la paternidad del descubrimiento que perdura por varios años a pesar de haberse posteriormente demostrado que los dos profesores habían hallado el mismo retrovirus. En 1991 Robert Gallo acepta que accidentalmente las muestras analizadas por su equipo fueron contaminadas con muestras enviadas por el Profesor Montagnier años atrás, por lo que finalmente se le otorga a este ultimo la autoría del descubrimiento. (9) (7) (10)

Recién en 1986 aparecieron evidencias que testifican que la enfermedad afecta igualmente a homosexuales y heterosexuales, a usuarios de drogas intravenosas y a pacientes que reciben transfusiones con sangre contaminada. A partir de lo cual inician las medidas de prevención de la transmisión.

El primer antiretroviral en aparecer fue la zidovudina, medicamento anteriormente desarrollado pero olvidado por su falta de resultados como quimioterapéutico, tan solo 4 años después del conocimiento de la enfermedad (1985). Se continuaron desarrollando muchos medicamentos en este campo. Pero, fue en 1996 donde se probó que, el uso de tres fármacos juntos es mucho más beneficioso en términos de eficacia, disminución de resistencia y pronóstico, que la administración de monofármacos, apareciendo entonces el concepto de terapia antiretroviral de máxima actividad (TARMA) que la seguimos empleando hasta el día de hoy. Adicionalmente en 1988 se introdujo el cotrimoxazol como profilaxis para la infección por *Pneumocystis carinii*. (7) (8)

En cuanto al origen mismo del virus, muchas teorías han sido propuestas, todas ellas nos llevan al corazón del África donde al parecer algunas especies de monos presentan el predecesor del VIH. (11)

En el Ecuador apareció el virus por primera vez en 1984 en la Provincia del Oro, en el mismo año se detectaron finalmente ocho casos, cuatro de los cuales ya presentaban fase SIDA. (12) (13) En el 2007 se dio un gran paso en el control de la epidemia al crear el “Plan Estratégico Multisectorial del Ecuador de la respuesta nacional del VIH/SIDA “(PEM) 2007-2015 con el apoyo de múltiples instituciones, entre ellas ONUSIDA, mejorando notablemente la notificación, tamizaje y atención de las personas con VIH. (2)

2.2. EPIDEMIOLOGIA

Desde la detección del primer caso de VIH en 1984, la epidemia se ha ido expandiendo en gran magnitud. En 1990 se dio el pico mundial de la pandemia y para el 2009 ya habían 33.3 (31.4 a 35) millones de personas viviendo con el virus, 2.6 millones fueron contagiadas ese mismo año y 1.8 millones fallecieron por causas relacionadas a la infección. (1) (14)

Las mujeres constituyen el grupo más numeroso (52%) de población afectada. Y, la principal forma de adquisición del virus lo constituyen las relaciones sexuales heterosexuales (80%) aunque las cifras difieren en gran medida según la región. (1) (14)

El África Subsahariana continúa siendo la región con mayor porcentaje de prevalencia de VIH y SIDA en el mundo, por lo tanto es la que generalmente otorga las características mundiales de la pandemia.

En cuanto al tratamiento, 5.2 millones de personas se encontraban en tratamiento en el 2009, esto es 30% superior que un año atrás. Pese a ello, solo un tercio de los 15 millones de personas que lo requieren tienen acceso, no obstante, para el 2015 se espera que la totalidad de personas aptas para tratamiento puedan contar con sus beneficios. Así mismo solo un 53% de las mujeres embarazadas recibieron tratamiento, pero para el 2015, se propone cubrir a todas las embarazadas con el fin de eliminar la transmisión vertical. (8) (14)

La infección por VIH mueve una gran cantidad de recursos económicos, en 1996 estuvieron destinados 500 millones de dólares americanos (USD) a nivel mundial para promoción, prevención, investigación, tratamiento de la enfermedad y protección social de las personas

afectadas. En el 2009 la cifra ascendió a 16 billones de dólares, la mayor parte de ello (53%) destinada al tratamiento. (8)

A pesar que los costos del tratamiento han disminuido notablemente continua siendo grande el impacto económico para los países con menos recursos. El costo anual de la terapia por persona al inicio del 2010 se valoró en 116 USD, 99% menos que en el año 2000 donde el costo represento 1000 USD y notablemente menor que en el año 1996 donde este ascendía a 20 000 USD/año (15).

América Latina

Según datos del ONUSIDA, en el 2009 América del Sur poseía 1.4 millones de afectados, 1/3 de los cuales vivían en el Brasil y 58 000 personas habían fallecido por causas relacionadas a la infección. (1)

A pesar que en el 2005 las mujeres constituían un grupo minoritario (30% frente a 60% de hombres infectados), este porcentaje continúa en aumento, esperándose que en pocos años iguale o supere el porcentaje de hombres portadores de VIH. (1)

En cuanto a los niños en el 2009 se dieron 4000 nuevas infecciones, sumando un total de 36 000 menores contagiados. A pesar que esta cifra está disminuyendo el problema de orfandad crece cada día, lo cual constituye un serio problema para los pequeños. (1)

La epidemia permanece concentrada en hombres que tienen sexo con hombres donde, en la mayoría de países, presentan una prevalencia mayor al 10%. Vale recalcar que el estigma y discriminación social de este grupo produce un subregistro de datos, así como limita la búsqueda de atención médica de estos pacientes y en muchas ocasiones obliga a tener sexo igualmente con mujeres con el fin de no ser marcados por la sociedad. De la misma forma, especialmente en países andinos, las estrategias de prevención no siempre centran su atención a esta parte de la población. (1) (16)

También se observa una elevada prevalencia en trabajadoras sexuales y usuarios de drogas intravenosas, este último grupo principalmente en países del cono sur donde un cuarto de estos podrían tener VIH. (1) (16)

Ecuador

En el Ecuador hubieron hasta el 2009, 21 885 casos reportados de personas con VIH de los cuales 7 041 presentaron el síndrome de inmunodeficiencia humana y el restante fue únicamente portador del virus. (17) Pese a ello, si se aplicarían proyecciones para contabilizar el subregistro de personas que viven con el virus, la cifra aumentaría hasta en 109 110 casos. (18). Esta hipótesis se ve respaldada al observar que a partir del 2005 hubo un aumento significativo de casos al establecer estrategias de tamizaje gratuito y regular a embarazadas, personas con infecciones de transmisión sexual y pacientes con tuberculosis. Entre el 2008 y 2009 se incrementaron aún más el número de casos al mejorar las estrategias de notificación y atención. (17) Hasta el año 2009 recibieron terapia antiretroviral 5 131 personas. (2)

La región costa presenta el porcentaje más alto de prevalencia, siendo el Guayas la provincia más afectada, seguida por Esmeraldas y Santa Elena. (2)

El 72% de casos de VIH y el 78.3% de casos de VIH/SIDA del país lo presenta la población económicamente activa y en edad reproductiva (20 a 44 años), principalmente obreros, amas de casa y comerciantes. (2) (18)

En cuanto al género, pese a que los hombres continúan predominando, un número creciente de mujeres ha contraído el virus, teniendo una razón hombre mujer de 2.44 en el 2009 frente a 2.95 en el 2008. (2)

La prevalencia a nivel de la población general continua siendo baja (0.17 en el 2009) y concentrada en hombres que tienen sexo con hombres (ONUSIDA 2008 indica una prevalencia mayor de 5%). Al igual que la principal forma de adquisición del virus continúa siendo la vía sexual (96% de casos). (2) (17)

Finalmente, el Ecuador invirtió 22.8 millones de USD en el año 2009, el 55% los invirtió en prevención y el restante fue destinado a tratamiento y atención, resultando gratuito para el usuario la prevención y tratamiento de la enfermedad. (2)

2.3. TRANSMISION

Existen 3 formas principales de transmisión del virus: sexual, por hemoderivados y la vertical. Al contrario, no hay contagio por saliva, lagrimas, sudor, piscinas, heces, orina, picadura de insectos, etc. (19) (20).

El VIH no sobrevive fácilmente en el medio ambiente y no se puede reproducir fuera del huésped vivo, puede atravesar con mayor facilidad cuando la barrera está rota por abrasiones o ulceraciones y le es prácticamente imposible atravesar la piel. (20)

Las relaciones sexuales son la principal forma de adquisición del virus (80 a 90% de las nuevas infecciones según la literatura utilizada (19) (20) (21)), y aunque este hecho se puede producir en cualquier momento de la enfermedad, los momentos de mayor riesgo son durante la primoinfección y en fases avanzadas de la enfermedad cuando la carga viral se encuentra incrementada en gran medida. Así mismo es 1 a 8 veces superior la transmisión de hombre a mujer que al revés, mayor si se habla de relaciones homosexuales entre hombres, y en el caso de las relaciones heterosexuales (1/1000 contactos, pero 80% de las nuevas infecciones en todo el mundo según ONUSIDA) (14) (19) es mayor en parejas femeninas de pacientes hemofílicos, adictos a drogas intravenosas y en trabajadores sexuales. La transmisión aumenta igualmente en presencia de enfermedades de transmisión sexual concomitantes y en mujeres durante la menstruación, la toma de anticonceptivos, déficit de vitamina A y en presencia de ectopia cervical. (19) (20)

Pese a que la eficiencia de la transmisión del virus es mucho mayor por la exposición a hemoderivados contaminados, ya sea por compartir jeringuillas en el caso de los adictos a drogas intravenosas o por transfusiones sanguíneas o accidentes laborales, el porcentaje global de adquisición del virus por esta vía es marcadamente inferior (casi 20% del total de nuevas infecciones) al correspondiente por vía sexual (21). En el caso de las transfusiones esta afirmación se propone desde 1985, momento en el cual se inicia la detección sistemática de anticuerpos contra el VIH en el material adquirido previa su utilización. No así, antes de esta

fecha los hemoderivados provocarían la infección del 50 al 80% de pacientes hemofílicos. El mismo problema presentarían algunos pacientes a los que se les realizó trasplante de órganos antes de esa fecha.

Los accidentes laborales por su lado llevan a un riesgo menor a 0.3% tras exposición percutánea y 0.09% tras exposición mucosa. (20) (22)

El grupo de población adicto a drogas intravenosas en contraste va en continuo crecimiento y por lo tanto requiere medidas de prevención diferentes. (20) La transmisión estimada en esta situación es de 0.67% por contacto con 1 aguja contaminada. (22)

En cuanto a la transmisión vertical, un 45% de niños pueden adquirir el virus por esta vía si no se realiza ninguna intervención. (8) Esto puede ocurrir en el transcurso del embarazo (6%), durante el parto (18%) o durante la lactancia (5-20%). (19) (20) Sin embargo, la epidemiología mundial actual demuestra un notablemente decremento de transmisión materno infantil que va de un 12 a 50% dependiendo de la región, con la introducción de la profilaxis antirretroviral para la madre y el niño, parto por vía alta, no lactancia y medidas de tamizaje durante la gestación. (20) La comunidad internacional espera que con las medidas anteriormente citadas, para el 2015 no se produzcan nuevas infecciones por esta vía. (14)

2.4. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

2.4.1. VIROLOGIA DEL VIH

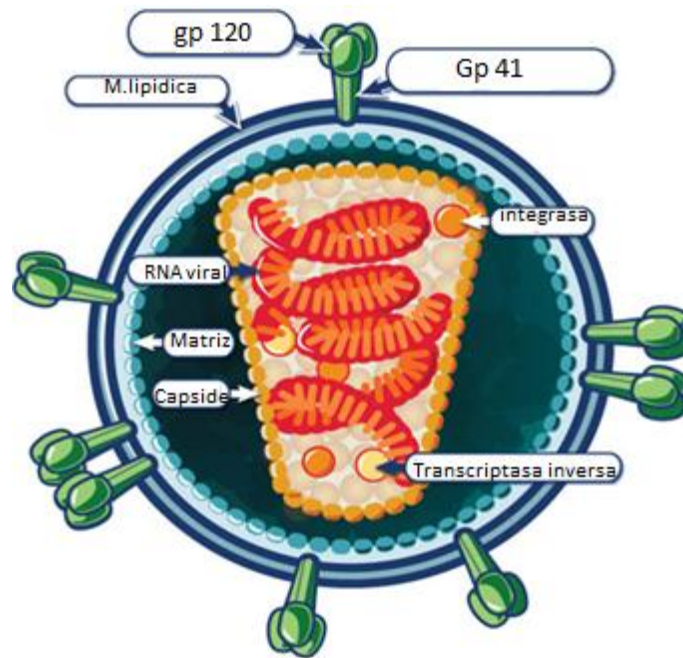
El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es el agente infeccioso causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Es un virus ARN que se encuentra dentro de la familia de los retrovirus humanos, perteneciendo al género Lentivirus, donde se han identificado dos tipo VIH-1 y VIH-2. (23) (24)

El VIH es un virus citopático, con alta tasa de replicación, viremia libre y variabilidad genética y antigénica que le permite escapar de la respuesta inmune. (24)

2.4.2. ESTRUCTURA DE VIH-1

El VIH se encuentra conformado por una envoltura externa, que es una capa lipídica en la cual se insertan glicoproteínas (gp120 y gp41). En su interior posee una cápside formada por proteínas de la matriz (p17), nucleocápside (p7) y cápside (p24). Dentro de esta cápside viral se localiza el material genético constituido por 2 cadenas idénticas de ARN unidas por las proteínas de la nucleocápside, proteínas con función enzimática esenciales para la replicación viral (transcriptasa inversa, integrasa, proteasa) genes reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) (25), como se puede observar en la Figura 1.

Ilustración 1: Estructura del VIH



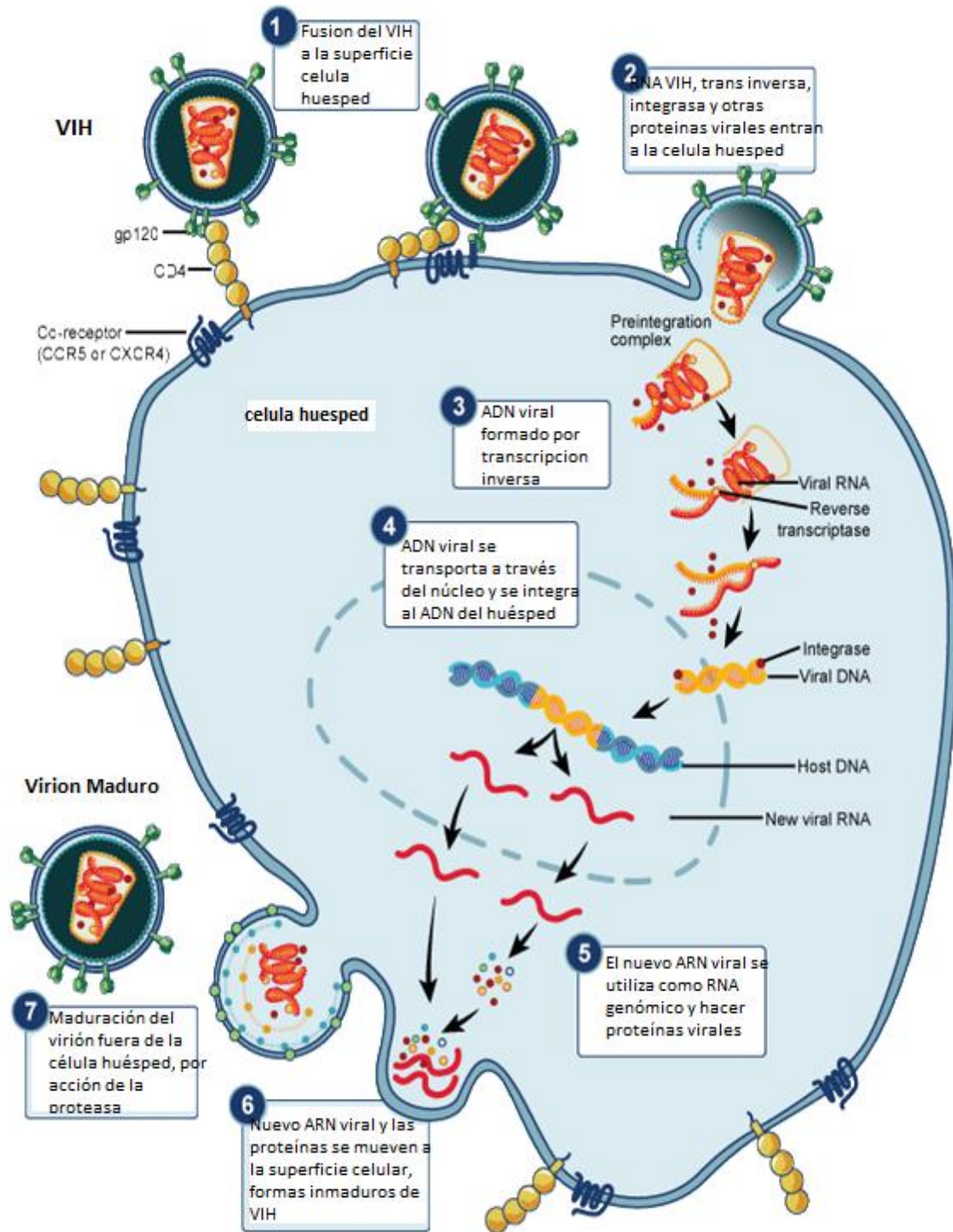
Tomado de: Structure of HIV, National Institute of Allergy and Infectious diseases. Credit: NIAID/niaid.nih.gov, 2009. Modificado por: Las autoras

2.4.3. CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El ciclo de replicación viral, puede ser dividido en etapas: 1). Entrada del virus a la célula huésped donde va a existir unión de la gp120 del virión con el receptor CD4+ y la unión simultánea a un correceptor de quimiocinas que en los linfocitos es CXCR4 y en los macrófagos CCR5; 2.) Se produce la fusión (gp41), penetración y denudación de la cápside quedando el ARN libre; 3). Transcripción en reverso del ARN viral y formación del ADN complementario de doble

cadena mediado por la RT; 4). Transporte del ADN al núcleo celular; 5). Integración en el genoma de la célula hospedadora mediante las secuencias LTR, por la acción de la integrasa. 6). Transcripción de los genes provirales utilizando factores celulares y virales 7). Procesamiento de los transcritos primarios hasta ARN genómico viral y ARNm viral; 8). Traducción de los ARNm a las distintas proteínas virales en el citoplasma; 9). Ensamblaje de las proteínas virales; 10). Salida del virión de la célula por gemación; 11). Maduración del virión fuera de la célula huésped, por medio de la acción de la proteasa viral que corta las poliproteínas precursoras en proteínas maduras formando el virión infeccioso. (26) (25)

Ilustración 2: Ciclo de replicación del VIH



Tomado de: HIV Replication Cycle, National Institute of Allergy and Infectious diseases. Credit: NIAID/niid.nih.gov, 2009. Modificado por: Las autoras

2.5. LINFOCITOS T CD4

Los linfocitos son un tipo de leucocitos que juegan un rol fundamental en la defensa del cuerpo frente a agresores específicos, de gran trascendencia para el control de las infecciones víricas. Una característica importante es su gran capacidad de renovación. Se calcula que el 2% de los linfocitos son renovados cada día (10^9 células). La población total de estas células en sangre es de 10^{12} en un adulto sano, 75-85% son linfocitos T, 5-15% son B y el restante lo representan los NK¹². (27)

Los linfocitos B son los responsables de la producción de anticuerpos (inmunidad humoral), mientras los NK destruyen células anormales y contienen las infecciones hasta que el linfocito T pueda actuar. Los linfocitos T por su lado, tienen la capacidad para reconocer al antígeno que es presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)¹³ posterior a lo cual el linfocito se activa e inicia la respuesta inmunitaria (inmunidad celular). (28)

Los linfocitos T maduros se categorizan en CD4+, capaces de reconocer antígenos presentados por el CMH tipo II, CD8+, idóneos para el reconocimiento de antígenos presentados por el CMH tipo I, y linfocitos de memoria, los mismos que se activaron durante una respuesta inmunitaria primaria permaneciendo posteriormente en reposo hasta un nuevo encuentro con el antígeno causante de su activación, si lo hubiere. Adicionalmente estos se diferencian en colaboradores, quienes modulan la respuesta inmune a través de citocinas (son en su mayoría del tipo CD4+) y citotóxicos, los que lisan células infectadas por virus, ajenas al organismo o deterioradas (mayoritariamente CD8+). (29)

¹² NK: Natural Killer

¹³ CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El VIH afecta en mayor o menor número a todas las poblaciones linfocitarias, siendo su principal célula diana los linfocitos T CD4. Estos son destruidos al ser infectados e incluso sin serlo mediante varios mecanismos:

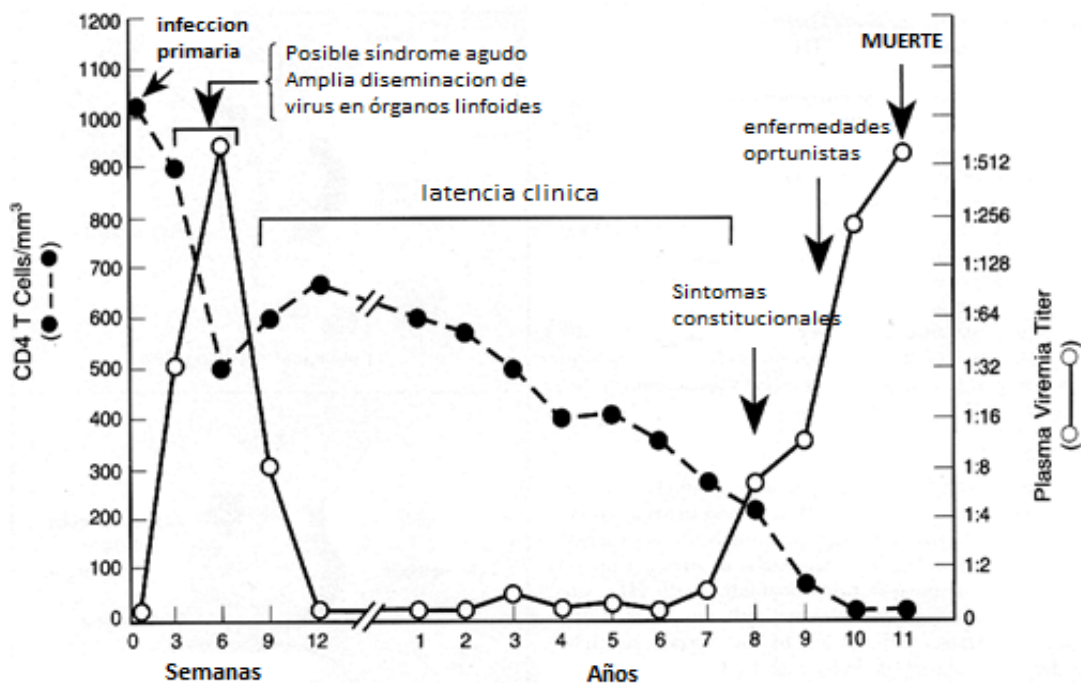
- Efecto citopático: El virus infecta al linfocito CD4 colaborador y lo destruye.
- Efecto citotóxico: los CD4 infectados expresan péptidos de VIH-1 que son reconocidos como extraños y por lo tanto destruidos por los linfocitos T CD8 citotóxicos.
- Alteración de la homeostasis de linfocitos T: El VIH afecta a las células progenitoras de linfocitos T e impide su diferenciación en el timo.
- Apoptosis: La proteína gp120 al entrar en contacto con los receptores de linfocitos T CD4 no infectados, inducen apoptosis por activación de receptores de muerte. Además se activan sensores intracelulares que alteran la permeabilidad mitocondrial induciendo así la apoptosis por una vía intrínseca. Asimismo se puede producir la fusión de un CD4 infectado que exprese gp160 con otro CD4 posteriormente sufriendo apoptosis. (27)

2.6. LA INFECCION POR VIH

2.6.1. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Desde el punto de vista clínico-virológico pueden distinguirse tres fases evolutivas en la historia natural de la infección por VIH como lo demuestra la ilustración 3.

Ilustración 3: Historia natural de la infección por el VIH



Tomado de: <http://centromed.cl/imagenes/Historia Natural de la Infeccion por el VIH.ppt>
Modificado por: Las autoras

2.6.1.1. Fase precoz o aguda

La infección aguda o conocida como primoinfección puede ser asintomática, pero en más del 50% se produce un cuadro parecido a la mononucleosis infecciosa, donde la sintomatología va

aparecer entre 2 a 4 semanas después de la infección; estos síntomas pueden ser fiebre, mialgias, cefalea, adenopatías y rash que pueden ser de intensidad variable, y a la par descubrir analíticamente leucopenia, trombopenia y transaminemia lo que se va a conocer como síndrome retroviral agudo. (30)

En esta fase se pueden presentar por la inmunodepresión transitoria, cuadros con afección neurológica como meningitis o miopatía, infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y esofagitis candidiasica. (30) (25)

Aspectos virológicos: bien por vía sexual o parenteral a la semana de inicio de los síntomas se puede tener intensa viremia que provoca amplia diseminación viral, lo que podría justificar las adenopatías que pueden observarse en este periodo. Esta amplia diseminación se dará principalmente en tejido linfático y sistema nervioso central. La replicación se mantendrá durante las siguientes fases de la infección del VIH.

Aspectos inmunológicos: en sangre periférica, más del 1% de linfocitos CD4+ se infectan en fase aguda, produciendo una caída inicial de su número sea por fenómeno de destrucción o redistribución. A las 18 a 20 semanas se produce una respuesta inmunitaria específica, que provoca disminución de la carga viral, hasta conseguir un equilibrio a los 6 a 12 meses, quedando la carga viral en 10^2 a 10^6 copias/ml. Inicialmente no se detectan anticuerpos, por lo que los estudios serológicos son negativos denominándose a este periodo de “ventana”. (30)

2.6.1.2. Fase intermedia o crónica

Durante esta etapa disminuye la replicación viral, pero no desaparece sino que se mantiene de forma permanente lo que provoca progresivamente un descenso de los linfocitos CD4+. (30)

La carga viral estable (10^2 y 10^6 copias/ml) se ha denominado set-point. Aunque este set-point alcanzado sea bajo, no se excluye la existencia de una tasa de replicación del VIH, incluso en tratamiento antirretroviral. Se estima que la progresión a SIDA desde la primoinfección es de diez años.

Se ha considerado tres categorías o velocidades de progresión, por lo que los pacientes pueden ser considerados:

- Progresores rápidos: progresión a SIDA entre 1 a 5 años después de la infección aguda. Constituyen del 5 – 10% de los pacientes.
- Progresores típicos: pacientes que progresan a SIDA entre 5 a 10 años después de la infección aguda. Constituyen el 80 a 90% de los pacientes.
- Progresores lentos: pacientes que se encuentran asintomáticos tras más de 10 años de seguimiento y mantienen un recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L, todo ello sin haber recibido TARMA. Lo constituyen del 5 – 10% de los pacientes.

Se calcula que hasta un 10^6 de linfocitos CD4+ circulantes y hasta un 10^9 del total de linfocitos CD4+ del organismo, son destruidos y remplazados diariamente; en relación a la carga viral vamos a tener que diariamente se producen entre 10^{10} y 10^{11} partículas virales.

Durante esta fase los pacientes suelen estar asintomáticos, aunque a la exploración podemos encontrar adenopatías, o trombopenia en estudios analíticos. Conforme los linfocitos CD4+ disminuyen, el paciente antes de presentar criterios de SIDA puede presentar síntomas

constitucionales, fiebre, cambios del ritmo intestinal, así como complicaciones recogidas en la categoría B del CDC.

2.6.1.3. Fase final o de crisis

Esta etapa se caracteriza por ser una fase con recuento de linfocitos CD4+ inferiores a 200/ μ L con un incremento de la actividad replicativa del virus. Se observa descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-VIH y destrucción de la arquitectura linfática. (30) (31)

Clínicamente, los pacientes suelen presentar una grave alteración del estado general, así como infecciones oportunistas definitorias de SIDA, determinadas neoplasias y ciertos trastornos neurológicos. (30) (31)

2.6.2. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIDA EN EL ADULTO

La clasificación vigente de la infección por el VIH es la formulada por los Centers for Disease Control (CDC) en 1993. (32) Se trata de un sistema clínico inmunológico por el que los infectados se clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos CD4+.

Tabla 1: Clasificación de la infección del VIH por el CDC

CATEGORIAS INMUNOLOGICAS SEGÚN CD4		CATEGORIAS CLINICAS		
		A	B	C
		Asintomatico o linfadenopatía persistente generalizada o infección aguda por el VIH	Sintomatico (no A ni C)	Evento definitorio de SIDA
1	> 500 cel/ μ L	A1	B1	C1
2	200 – 499 cel/ μ L	A2	B2	C2
3	< 200 cel/ μ L	A3	B3	C3

Fuente: Bartlett J. The stages and natural history of VIH infection. UpToDate(16.1) 2008. Waltham, MA, EEUU. RefType: computerProgram

La categoría clínica A, B y C se exponen en la tabla 2. Con fines de vigilancia epidemiológica, en Estados Unidos y en nuestro país se consideran como casos SIDA a los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3. **(30)**

Tabla 2: Categorías Clínicas de la infección por VIH

CATEGORIA A: ASINTOMATICO
El paciente esta clínicamente asintomático y generalmente sin mayores hallazgos al examen físico, excepto en algunos casos: Linfadenopatía generalizada persistente (LGP), la cual se define como la afectación de dos cadenas ganglionares no contiguas fuera de las inguinales. En esta categoría se incluye también la infección (primaria) aguda por VIH.
CATEGORIA B: SINTOMATOLOGIA MODERADA

Síntomas de infección documentada por VIH y síntomas no incluidos en la categoría C, que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

- Las condiciones son atribuibles a la infección por VIH o son indicadoras de un defecto de inmunidad celular.
- Las condiciones con curso clínico o manejo complicado por la infección por VIH.

Entre las condiciones de la categoría clínica B se incluyen (aunque no se limitan a ellas) las siguientes:

- Angiomatosis bacilar.
- Candidiasis orofaríngea.
- Vulvovaginitis candidiasica persistente, frecuente o de pobre respuesta a terapia.
- Displasia cervical (moderada o severa), carcinoma cervical in situ.
- Síntomas constitucionales tales como fiebre (38,5 °C) o diarrea de duración mayor de un mes.
- Leucoplasia vellosa.
- Virus herpes zoster implicando al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.
- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Listeriosis.
- Enfermedad inflamatoria pélvica particularmente si esta complicada con abscesos tubo-ováricos.
- Neuropatía periférica.

CATEGORIA C: SINTOMATOLOGIA GRAVE

Eventos definitorios de SIDA

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
- Cáncer cervical invasivo.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.
- Criptococcosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Enfermedad por Citomegalovirus no localizada en hígado, bazo y sistema ganglionar.
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis o úlceras cutáneas crónicas por herpes simple (mayor de 1 mes).
- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Demencia asociada al VIH.
- Síndrome de desgaste: pérdida de peso > 10% del habitual, mas diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarreicas durante más de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por más de 30 días.
- Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
- Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
- Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico
- desconocido, linfoma primario de cerebro o sarcoma inmunoblastico.
- Micobacteriosis por *M. avium* o *M. kansasii*diseminada.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Nocardiosis.
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*(actualmente llamado *P jiroveci*).
- Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis por *Salmonella* (no *typhi*) recurrente.
- Estrongiloidosis extraintestinal.
- Toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).

Modificado de: Castillo et al, GUIA DE ATENCION INTEGRAL VIH/SIDA, Ministerio de Salud Publica del Ecuador, 2010

2.6.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. Su eficacia será tanto mayor cuanto menor sea el número de individuos/muestras infectados que presenten un resultado falso negativo. (33)

Pruebas de Tamizaje

Las pruebas de tamizaje se aplican a un conjunto de muestras y su finalidad no es el diagnóstico definitivo. La aplicación de técnicas de tamizaje tiene como objetivo detectar la presencia de antígenos y anticuerpos anti VIH y es el primer paso para el diagnóstico de la infección. La técnica más utilizada en este grupo es el enzoinmunoanálisis (EIA, inmunoensayo o ELISA). (34) (35)

Pruebas de Confirmación

Los métodos de confirmación del VIH se pueden clasificar en métodos directos e indirectos. Los métodos indirectos reconocen principalmente anticuerpos específicos producidos por el sistema inmune como respuesta a la presencia de virus o bien detectan la respuesta inmune celular frente al VIH. (25) Los métodos directos permiten detectar el propio virus o alguno de los componentes, como proteínas o ácidos nucleicos. La técnica más ampliamente utilizada es el Western Blot, permitiendo una discriminación puntual de las especificidades de reactividad de anticuerpos frente a las distintas proteínas del virus. (33) (36)

Tabla 3: Tipos de pruebas para VIH

PRUEBAS DE TAMIZAJE O SCREENING
<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas rápidas de III y IV Generación • Técnicas Inmunoenzimáticas Elisa de última generación
PRUEBAS DE CONFIRMACION
<ul style="list-style-type: none"> • Western Blot (WB) • Detección de AND proviral • PCR cuantitativo (carga viral) • Detección Antigénica (antígeno p24 viral)

Tomado de: Castillo et al, GUIA DE ATENCION INTEGRAL VIH/SIDA, Ministerio de Salud Publica del Ecuador, 2010. Modificado por: Autores

Tabla 4: Criterios de positividad para VIH por la técnica de WB

CRITERIO	Reactividad frente
OMS	Dos glicoproteínas cualquiera de la envoltura: gp160, gp120, gp41
FDA	gp24 + p 32 + dos bandas de envoltura (gp41o gp120 o gp160).
CDC	gp24 + dos bandas de envoltura (gp41o gp120 o gp160) o gp41 + (gp120 o gp160).

Tomado de: Castillo et al, GUIA DE ATENCION INTEGRAL VIH/SIDA, Ministerio de Salud Publica del Ecuador, 2010. Modificado por: Autores

Los resultados se tomarán por: WB indeterminado: cuando existen bandas que no cumplen criterios de positividad y WB negativo: no hay presencia de bandas.

2.7. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

2.7.1. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En 1987 se publicó el primer ensayo clínico de terapia antirretroviral, que demostró que el tratamiento con zidovudina conseguía reducir la mortalidad de pacientes con infección VIH muy avanzada aunque el beneficio clínico declinaba con el tiempo (37).

El uso simultáneo de dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN)¹⁴ demostró un mayor beneficio clínico e inmunológico aunque no conseguía reducir de forma sostenida la viremia plasmática hasta cifras indetectables, con lo que la progresión clínica no se detenía.

A finales de 1995 se demostró que la asociación de un IP y dos ITIAN controlaba de forma sostenida la replicación viral, consiguiendo evitar o revertir el deterioro inmunológico ocasionado por el VIH y con ello disminuir de forma significativa de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el retrovirus (38).

En la actualidad se encuentra suficientemente demostrado que el TARMA tiene una relación costo beneficio positiva, disminuyendo de forma significativa no solo la mortalidad de los pacientes sino también los costes sanitarios globales que ocasiona su atención en ausencia de tratamiento.

Es por ello que el objetivo principal del TARMA, actualmente, no puede conseguir la erradicación del virus, sino alcanzar una respuesta viral sostenida que impida o revierta el deterioro inmunitario de los pacientes y, con ello, el desarrollo de infecciones oportunistas, progresión a SIDA y/o muerte (39).

¹⁴ ITIAN: Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos

2.7.2. CALIDAD DE VIDA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El avance que se ha dado en relación al campo del tratamiento antirretroviral ha permitido disminuir la progresión de la enfermedad, permitiendo así disminuir las infecciones oportunistas y el ingreso a unidades de salud mejorando la calidad de vida del paciente. (40)

La implementación de TARMA requiere de cambios drásticos en la cotidianidad y estilo de vida de los pacientes VIH positivos, provocando consecuencias directas en tres aspectos específicos: el físico, el psicoemocional y el social, los cuales generan diversos riesgos que deben enfrentar estas personas, afrontar con la libertad de decidir, haciendo uso de su responsabilidad, entre el tomar el medicamento y no hacerlo; asumiendo así, una serie de deberes que le llevan a la obtención de derechos implícitos con respecto al tratamiento.

La recurrencia de los episodios subsecuentes de cambio de esquema es tanto o más angustiosa que el primer tratamiento prescrito: con la entrada de nuevos medicamentos, se van descartando alternativas de tratamiento farmacológico y en si la esperanza de vida disminuye. Ante tales circunstancias podría surgir una discrepancia, ya que la persona se ve enfrentada a una contradicción en las emociones y los sentimientos; por un lado existen medicamentos, que contrarrestan la replicación viral y la aparición de enfermedades oportunistas, teniendo una opción para vivir más y mejor, dando un cambio en el rumbo del padecimiento, pasando de una visión de muerte, a una visión de esperanza, a un proyecto de vida, de futuro y de opciones para llevar una vida similar a la de cualquier persona. Pero a la vez requiere de responsabilidad, auto aceptación y compromiso para que se dé la adaptación y los ajustes necesarios para incorporar el tratamiento, hacerlo parte de la cotidianidad, aprender a vivir con él, lo que supone a la vez aprender y aceptar que se vive bajo una nueva condición de salud. (40)

2.7.3. PARAMETROS PARA INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En años recientes la decisión de iniciar tratamiento se basaba en la situación virológica del paciente, independiente de las cifras de linfocitos CD4+, ello provocaba un inicio más temprano de la TARMA (41). Las enseñanzas de estos últimos años han llevado a todos los grupos de expertos a recomendar un inicio más tardío del TARMA basándose en criterios clínicos e inmunológicos más que virológicos.

La recomendación de iniciar el TARMA sólo cuando los CD4 son inferiores a 350 se debe, fundamentalmente al temor a los efectos secundarios, a las dificultades de adherencia y el riesgo de desarrollo de resistencias y lo más importante se logra recuperar más fácilmente la inmunidad, es decir mantener cifras de linfocitos T CD4+ mayores a 500. (42). También ha influido en esta actitud la imposibilidad de erradicar el VIH y de restaurar la respuesta inmuno específica frente al mismo (43).

En la cohorte PISCIS de Cataluña y Baleares el riesgo de progresión a SIDA o muerte tras inicio de TARMA fue significativamente menor en los pacientes que lo iniciaron con cifras de CD4 ≥ 350 células/ μ L que en los que empezaron entre 200-350 CD4/ μ L, o < 200 CD4/ μ L (44).

En un subanálisis de los pacientes con > 350 CD4/ μ L del ensayo SMART que no estaban recibiendo TARMA al inicio del estudio, los aleatorizados a demorar el inicio de TARMA hasta disminuir la cifra a 250 CD4/ μ L, tuvieron mayor riesgo de enfermedades oportunistas y/o muerte por causas no directamente relacionadas con SIDA, que quienes iniciaron TARMA inmediatamente con cifras de CD4 ≥ 350 células/ μ L (45).

En diversos estudios de cohortes se evidencia que una cifra de linfocitos CD4+ baja y una viremia plasmática elevada no se asocian a una mala respuesta virológica, aunque en los pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml la supresión virológica se alcanza más lentamente (46).

Por ende la decisión de iniciar TARMA se basa en tres elementos: la presencia o ausencia de síntomas relacionados con la infección por VIH, el recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral plasmática. (47). De acuerdo con “*La Guía de atención integral VIH/SIDA*” del ministerio de salud Pública del Ecuador (MSP) se recomienda iniciar TARMA como se resume en la siguiente tabla. (17)

Tabla 5: Algoritmo de inicio de terapia antirretroviral en Ecuador

EN CASO DE	SE RECOMIENDA
Síntomas o antecedentes de sida	Iniciar tratamiento antirretroviral
CD4 < 350 células	Iniciar tratamiento antirretroviral
CD4 > 350 Carga viral más de 100.000 copias Más de 55 años Riesgo cardiovascular elevado Coinfección con hepatitis B cuando requiera tratamiento Coinfección con hepatitis C Nefropatía asociada a VIH TB activa	Iniciar tratamiento antirretroviral previo análisis del Comité Técnico de cada Unidad de Atención

Tomado de: Castillo et al, GUIA DE ATENCION INTEGRAL VIH/SIDA, Ministerio de Salud Publica del Ecuador, 2010

2.7.4. FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

Los fármacos antirretrovirales actuales pueden clasificarse de la siguiente manera como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 6: Fármacos Antirretrovirales

Inhibidores de la Transcriptasa inversa (ITI)	Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN)	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC)* 	Análogo nucleósido de la guanosina que actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Didanosina (ddI)* 	Análogo nucleósido de la purina que actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabina (FTC)* 	Análogo nucleósido de la citidina que actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina (3TC)* 	Análogo nucleósido de la citidina que actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Estavudina (d4T)* 	Análogo nucleósido de la timidina que actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir (TDF)* 	Actúa inhibiendo la T.I.
		<ul style="list-style-type: none"> • Zalcitabina 	Análogo nucleósido de la citidina que actúa inhibiendo la T.I.

		<ul style="list-style-type: none">• Zidovudina (AZT)*	Análogo nucleósido de la timidina que actúa inhibiendo la T.I.
	Inhibidores de Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos (ITINAN)	<ul style="list-style-type: none">• Efavirenz (EFV)*• Nevirapina (NVP)*• Etravirina (ETR)*	
Inhibidores de Proteasa (IP)	<ul style="list-style-type: none">• Atazanavir (ATZ)*• Darunavir (DRV)*• Fosamprenavir• Indinavir• Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)*• Nelfinavir (NFV)*• Saquinavir (SQV)*• Tipranavir		
Inhibidores de Fusión	<ul style="list-style-type: none">• Efavirtida T-20	Péptido de 36 aminoácidos que se une a la subunidad gp41 del linfocito T CD4. Inhibe la fusión de la cubierta del VIH con la membrana celular, impidiendo la penetración del contenido viral en los linfocitos.	
Inhibidores de Integrasa	<ul style="list-style-type: none">• Raltegravir (RLV)*		
Inhibidores de Correceptores	<ul style="list-style-type: none">• Maraviroc	Antagonista del receptor CCR5, actúa frente al VIH-1 tropismo R5. No activo frente a los virus con tropismo CXCR4 y su actividad esta disminuida en los virus de tropismo dual.	

Fuente: Varios. Realizado por: Los autores.

2.7.5. ESQUEMA DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Entre las combinaciones actuales que se pueden utilizar como terapia de inicio de tratamiento antirretroviral se encuentran: Dos ITIAN asociados con un: ITINAN, IP (generalmente asociado con ritonavir), Inhibidores de Correceptores, e Inhibidores de Integrasa (48) (49)

La selección de un régimen debe ser individualizado, tomando en cuenta la eficacia virológica, la toxicidad, la posología, posibles interacciones farmacológicas, los resultados de la prueba de resistencia que en el caso de Ecuador no se realiza por el alto costo que esta implica, y las condiciones de comorbilidad del paciente. (48) (49)

A continuación la siguiente tabla tomada de la “Guía clínica para el uso de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por VIH-1, Octubre 2011 (GESIDA)”. (49)

Tabla 7: Esquema de recomendación para inicio de TARMA

ESQUEMAS PREFERENCIALES	
Esquemas con una eficacia óptima y duradera, tolerabilidad favorable y perfil de toxicidad, y la facilidad de uso.	
Esquema basado en ITINAN <ul style="list-style-type: none">• EFV/TDF/FTC (AI)	EFV no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres en edad fértil tratando de concebir o con un método anticonceptivo no eficaz y consistente. TDF se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. ATV/r no debe utilizarse en pacientes que requieren >20 mg omeprazol equivalente
Esquema basado en IP <ul style="list-style-type: none">• ATV/r + TDF/FTC (AI)• DRV/r + TDF/FTC (AI)	
Esquema basado en Inhibidores de Integrasa <ul style="list-style-type: none">• RAL + TDF/FTC (AI)	

<p>Esquema preferido en mujeres embarazadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r + ZDV/3TC (AI) 	<p>por día.</p>
<p>ESQUEMAS ALTERNATIVOS</p> <p>Son regímenes eficaces y tolerables, pero tienen desventajas potenciales en comparación con los esquemas preferidos.</p>	
<p>Esquema basado en ITINAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + ABC/3TC (BI) • RPV/TDF/FTC (BI) • RPV + ABC/3TC (BIII) <p>Esquema basado en IP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + ABC/3TC (BI) • DRV/r + ABC/3TC (BIII) • FPV/r + ABC/3TC or TDF/FTC (BI) • LPV/r + ABC/3TC or TDF/FTC (BI) <p>Esquema basado en Inhibidores de Integrasa</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + ABC/3TC (BIII) 	<p>Usar RPV con precaución en pacientes con tratamiento ARV previo con CVP > 100.000 copias/ml.</p> <p>El uso de inhibidores de la bomba de protones está contraindicado con RPV.</p> <p>ABC no debe utilizarse en pacientes que dan positivo HLA-B *5701.</p> <p>Utilizar ABC con precaución en pacientes con alto riesgo conocido de enfermedad cardiovascular o con tratamiento ARV previo con CVP > 100.000 copias/ml.</p> <p>Una vez al día LPV/r, no se recomienda en mujeres embarazadas.</p>
<p>ESQUEMAS ACEPTABLES</p> <p>Son esquemas que pueden ser seleccionados para algunos pacientes, pero son menos satisfactorios que los esquemas anteriores.</p>	

<p>Esquema basado en ITINAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + ZDV/3TC(CI) • NVP + (TDF/FTC or ZDV/3TC (CI) • NVP + ABC/3TC (CIII) • RPV + ZDV/3TC (CIII) <p>Esquema basado en IP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV + (ABC or ZDV)/3TC (CI) • ATV/r + ZDV/3TC (CI) • DRV/r + ZDV/3TC (CIII) • FPV/r + ZDV/3TC (CI) • LPV/r + ZDV/3TC (CI) <p>Esquema basado en INSTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + ZDV/3TC (CIII) <p>Esquema basado en Antagonistas de CCR5</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVC + ZDV/3TC (CI) • MVC + TDF/FTC1 or ABC/3TC (CIII) 	<p>No debe utilizarse NVP en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con moderada a severa insuficiencia hepática(Child-Pugh B o C). • En mujeres pre tratadas con ART y recuento de CD4> 250 células/mm3. • En hombres pre tratados con ART y recuento de CD4> 400 células/mm3. <p>El uso de NVP yABC juntos debe ser con precaución debido a que ambos pueden causar HSR en las primeras semanas después del inicio de la terapia.</p> <p>ZDV puede causar supresión de la médula ósea, lipoatrofia, y rara vez acidosis láctica con esteatosis hepática.</p> <p>LPV/r(dos veces al día) + ZDV/3TCes el régimen preferido para las mujeres embarazadas.</p> <p>ATV/res generalmente preferible al ATV no potenciado, pero este último puede ser utilizado cuando el RTV no es posible.</p> <p>Realizar pruebas de tropismo antes de iniciar el tratamiento con MVC.</p> <p>MVC puede ser considerado en pacientes que presenten virus con tropismo CCR5</p>
--	--

ESQUEMAS QUE PUEDEN SER ACEPTABLES CON MUCHA PRECAUCION Son esquemas que han demostrado una eficacia virológica en algunos estudios, pero muestran preocupaciones en relación a seguridad, resistencia o eficacia.	
Esquema basado en IP <ul style="list-style-type: none"> • SQV/r + TDF/FTC (CI) • SQV/r + (ABC or ZDV)/3TC (CIII) 	SQV/r se asoció con una prolongación del intervalo QT y PR en un estudio con voluntarios sanos por lo que se recomienda realizar ECG basal antes de iniciar con SQV/r. SQV/r, no se recomienda en pacientes con cualquiera de los siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> 1.Pretratamiento con intervalo QT> 450 ms 2.Hipopotasemia refractaria o hipomagnesemia. 3.Tratamiento concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT 4. Bloqueo AV completo sin marcapasos 5. Riesgo de un bloqueo AV completo
ESQUEMAS NO RECOMENDABLES	
<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC/ZDV (BI) • ABC + 3TC + ZDV (BI) • ddi + 3TC (or FTC) (BIII) • DLV (BIII) • NFV (BI) • TPV (con RTV) (BI) • SQV (sin refuerzo) (BI) 	Menor eficacia Viroológica

<ul style="list-style-type: none"> • ABC + ddl (BIII) • ABC + TDF (BIII) • ETR (BIII) 	No hay datos suficientes en pacientes sin tratamiento ARV previo
<ul style="list-style-type: none"> • ddl + TDF (BII) 	<p>Alta riesgo de fracaso virológico temprano</p> <p>Selección rápida de mutaciones de resistencia</p> <p>Descenso de células T CD4 (no hay buena respuesta inmunológica)</p> <p>Aumento de la exposición al fármaco ddl y toxicidad</p>
<ul style="list-style-type: none"> • T-20 (BIII) 	<p>No hay suficiente experiencia en ensayos clínicos en pacientes sin tratamiento ART previo.</p> <p>Requiere dos veces al día inyecciones subcutáneas</p>
<ul style="list-style-type: none"> • FPV no reforzado (BIII) 	<p>Menos potente que RTV potenciado con FPV</p> <p>La falla virológica en un esquema basado con FPV no potenciado puede seleccionar mutaciones que confieren resistencia a DRV</p>
<ul style="list-style-type: none"> • IDV no reforzado (BIII) 	<p>Administración incómoda (tres veces al día con restricciones de comida)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Requiere fluidos
<ul style="list-style-type: none"> • RTV no reforzado (BIII) 	<p>Carga elevada de pastillas</p> <p>Molestias Gastrointestinales</p>
<ul style="list-style-type: none"> • d4T + 3TC (BI) 	Toxicidad significativa que incluye:

	Lipoatrofia; neuropatía periférica, hiperlactatemia, acidosis láctica, esteatosis hepática y pancreatitis
--	---

- Valoración de las Recomendaciones: A=FUERTE; B=MODERADO; C= OPCIONAL
- Valoración de la evidencia: I = datos de ensayos controlados aleatorios; II=datos de ensayos bien diseñados no aleatorizados o estudios de cohorte observacionales a largo plazo; III=opinión de los expertos

2.7.6. MONITOREO DEL TRATAMIENTO

La terapia antiretroviral ha generado un mejoramiento excepcional en cuanto a datos de morbilidad, pronóstico y calidad de vida de los pacientes portadores del VIH. A pesar de ello, la supervivencia de los pacientes, incluso con linfocitos T CD4+ elevados, es menor a la de la población general posiblemente por la presencia de enfermedades serias no definitorias de SIDA atribuidas a la activación crónica del sistema inmune y por el daño permanente que este presenta por la inmunodepresión prolongada. (50)

Los primeros 6 a 12 meses de terapia son críticos para el paciente y el médico en varios sentidos. Así, el paciente deberá entender la necesidad de crear un nuevo estilo de vida en el cual se incluya la toma de antiretrovirales como parte del diario vivir a pesar de los efectos que estos les puedan causar. Pues es en estos momentos donde los pacientes presentarán la mayoría de efectos adversos e incluso podrían agravarse como consecuencia de un síndrome de reconstitución inmune. Además, la mortalidad durante el primer semestre permanece un tanto elevada 4% según OPS 2008, frente a 2% en los meses subsiguientes. El médico por su

parte deberá evaluar continuamente la eficacia del esquema empleado y ayudar al paciente a sobrepasar los inconvenientes anteriormente citados. (6)

En pacientes sin tratamiento previo, la carga viral tiene un descenso rápido al inicio del tratamiento, con su punto más elevado entre las 4 y 8 semanas e idealmente con valores inferiores a 50 copias de ARN viral realizados por *PCR* o menos de 75 copias/ μ L de *Branched-chaine DNA* entre los 6 y 12 meses de tratamiento, momento en el cual se ha comprobado que las mutaciones del virus son limitadas así como lo es la transmisión del mismo. (50) (51) (4) (52). Por lo que la mayor parte de autores recomiendan realizar valoraciones de carga viral y CD4 en estos periodos de tiempo y pasado el año cada 3 a 6 meses, dependiendo de los niveles de linfocitos T CD4+ (controles más seguidos para pacientes con CD4 menor a 200 para monitorizar infecciones oportunistas y su profilaxis), los pacientes que lograrían mantener suprimida la carga viral durante el primer año tendrían menos posibilidad de experimentar fracaso virológico los siguientes meses. (50) (4) Pasado el año de terapia con resultados esperados, la mayoría de guías siguen hacer estas pruebas cada 6 a 12 meses, a menos que el paciente presente algún malestar. (52)

La mayoría de estudios indican que del 75% a 100% de los pacientes con terapia antirretroviral de gran efectividad llegaron a tener una carga viral indetectable entre los 6 meses y 1 año de terapia. La capacidad de cumplir con este objetivo y mantenerlo será lo que marque el desenlace de la enfermedad.

Tabla 8: Cumplimiento de objetivos terapéuticos desde el punto de vista de varios autores

Autor	Año de publicación	Fuente	Cumplimiento de objetivos terapéuticos
Phillips et al (53)	2001	JAMA (Reino Unido)	85% de pacientes presentan una carga viral menor a 500 copias/ml a las 32 semanas de tratamiento
Puyol et al (54)	2003	Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (España)	80% de pacientes participantes en ensayos clínicos y 50% de pacientes en la práctica clínica llegan a una viremia indetectable a las 24 semanas
Spacek et al (55)	2006	Clinical Infectious Diseases (Uganda)	66% de los pacientes presentan una carga viral indetectable a las 38 semanas de tratamiento
Messou et al (3)	2008	Bulletin of the World Health Organization (Costa de Marfil)	84% de pacientes consiguen una carga viral indetectable a las 24 semanas de tratamiento
Gazzard BG (56)	2008	British HIV association guidelines (Gran Bretaña)	75% de pacientes suprimen la carga viral a niveles indetectables en 24 semanas de tratamiento
Currie et al (57)	2009	International Journal of STD and AIDS (Reino Unido)	78.4% de pacientes obtienen una carga viral indetectable a las 24 semanas de tratamiento

*Fuente: Varios
Creado por: Los autores*

La cantidad del virus en la sangre puede verse modificada por resistencia al medicamento, falta de adherencia, interacción medicamentosa, un cambio reciente de terapia, errores de

laboratorio, infecciones agudas, vacunación o por los llamados “blips” que son elevaciones (50-400 copias/ml) transitorias de replicación viral de bajo nivel debidas posiblemente a la estimulación de las células crónicamente infectadas (reservorios) por parte del sistema inmune a causa de infecciones intercurrentes. Esta elevación que se presenta en alrededor del 27% de pacientes debe por lo tanto, ser confirmada por una segunda medición distanciada de 2 a 4 semanas para aclarar la causa y, de ser confirmado el incremento de carga viral, se deberán realizar nuevos estudios para determinar la razón del fracaso virológico y el modo posterior de actuación. (50) (4) (54) Vale recalcar que para considerar estadísticamente significativo un cambio en el valor de ARN viral este debe ser superior a las 2 desviaciones estándares es decir una diferencia mínima de $0.5 \log_{10}$ copias/ml. (52)

Se debe tomar en cuenta que se puede transmitir la resistencia al fármaco, la prevalencia de la resistencia transmitida es variable según la región y el método empleado, en países ricos es del 8 al 16%, otros autores indican que varía entre 7.7 y 19.2% (50) (4)

Por otro lado, al restringir la replicación del virus en las células del sistema inmunológico del individuo, los linfocitos T CD4, que son los mejores marcadores del estado inmunológico y de progresión de esta enfermedad, deberán iniciar su ascenso a una velocidad mínima de 50 a 150 células/ μ L/año, el sistema inmune deberá restablecer sus funciones y el número de infecciones oportunistas deberán prácticamente anularse. (4) (52) (58) (59) (54). Durante los 3 a 6 primeros meses experimentan ascenso rápido que continuará con mayor lentitud hasta los 3 y los 6 años cuando idealmente, los linfocitos deberían sobrepasar las 200 células/ μ L para asegurar una suficiente capacidad de defensa. (59) Pese a ello en pacientes con carga viral inicial muy elevada, linfocitos T CD4+ inferiores a 50 o inicio tardío de terapia, este objetivo no siempre es

fácil de cumplir preservando los CD4+ en una cifra inferior a 200 e incluso menor a 100 y por lo tanto continuando con parámetros de alerta o gravedad, con gran riesgo de progresión de la enfermedad. (6). En un estudio realizado en el Hospital John Jopkins (Estados Unidos), el cual verificaba la reconstitución del sistema inmune por 6 años, se vio que únicamente los pacientes que iniciaban la TARMA con cifras de linfocitos T CD4+ mayores a 350 células, lograban obtener valores cercanos a la normalidad al cabo de 6 años. (60)

Ocasionalmente a pesar de utilizar una TARMA oportunamente con aparente supresión de la replicación viral, los linfocitos T CD4 no ascienden a los valores esperados, a lo que llamamos respuesta inmunológica discordante que se puede explicar por la persistencia de replicación viral en el tejido linfático debida a un tratamiento subóptimo, a hipertensión portal, toxicidad farmacológica, edad avanzada (mayor de 50 años), CD4 inicial bajos, síndrome de reconstitución inmune, infecciones agudas, condiciones o patologías que causan un descenso general de la inmunidad, embarazo, ejercicio físico extremo, entre otras. (4) (52) (58) (54)

Otros factores que pueden afectar el número de linfocitos T CD4 son medicamentos inmunosupresores, esplenectomía, una coinfección con el virus HTLV-1, infecciones virales o bacterianas e incluso el ritmo circadiano (mayor en la mañana) (17) (52)

Unos CD4 mayor a 200 cel/ μ L indican además que se ha restaurado la respuesta proliferativa de mitógenos y antígenos de memoria pudiendo retirar la profilaxis para infecciones oportunistas (principalmente contra *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium complex*, *Cryptococcus neoformans*). (4) (59)

Ocasionalmente durante las primeras semanas de tratamiento, algunos pacientes con enfermedad avanzada sufren un aparente declive de la enfermedad relacionado con agravamiento de infecciones oportunistas como la tuberculosis, falta de restauración inmunológica y fallo en la disminución de la replicación viral. Esto puede interpretarse erróneamente como un fracaso terapéutico, tratándose al contrario de una evolución esperada en un paciente con inmunodeficiencia severa, a lo cual se le denomina síndrome de reconstitución inmune. Se deberán, sin embargo, evidenciar parámetros que hablen de una terapia exitosa pasadas las 24 semanas de tratamiento. (6)

En algunas regiones donde los recursos económicos no permiten monitorizar la respuesta del tratamiento mediante determinación de carga viral, se utiliza la determinación de linfocitos T CD4. Sin embargo, aunque sus modificaciones son de utilidad para decidir ciertas conductas terapéuticas, tales como el inicio de la terapia o la supresión de la profilaxis contra infecciones oportunistas, son menos eficaces para determinar oportunamente el fracaso terapéutico ya que empiezan a descender mucho después de que aparezca fracaso virológico, y por lo tanto hasta el momento de la determinación de fracaso terapéutico el virus puede realizar mutaciones de resistencia que podrían complicar el uso de la futura terapia . (58)

El índice de masa corporal se ha asociado con el pronóstico de los pacientes portadores del virus y usuarios de terapia antirretroviral. (3) De esta manera Zachariah R et al, en su estudio sobre los factores de riesgo de mortalidad para los pacientes con reciente inicio de terapia indican que los individuos con desnutrición severa ($IMC < 16$) tienen 6 veces más riesgo de morir en los primeros meses de terapia que aquellos con una nutrición adecuada. (61)

2.7.6.1. Objetivos del tratamiento antirretroviral

Resumiendo, la mayor parte de estudios acuerdan que la carga viral es el marcador principal de respuesta y fracaso terapéutico, sin embargo la supresión de la replicación viral deberá suponer una recuperación de la inmunidad así como la disminución de la morbilidad asociada al VIH.

Tabla 9: Objetivos terapéuticos según diversos autores

AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	FUENTE	OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO
Puyol et al	2003	Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (España)	Reducción de al menos un logaritmo a las 8 semanas de tratamiento y menos de 50 copias/ml de ARN viral entre los 4 a 6 meses.
Gazzard BG (56)	2008	British HIV association guidelines	Suprimir la carga viral a niveles indetectables entre las 24 y 48 semanas.
Lozano (58) Sanz (62)	2009	Campus esther (España)	Disminución menor a 400 copias de ARN viral en 24 semanas y menor a 50 copias/ml a las 48 semanas. Además de la restauración inmunológica.
Thompson et al (50)	2010	JAMA (USA)	Disminución de carga viral a valores indetectables en 24 semanas de tratamiento.
Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida (4)	2010	GESIDA (España)	Descenso de la CVP >1 log a las 4 semanas de TARMA y CVP <50 copias/ml a las 16-24 semanas.

Asboe et al. (63)	2011	British Medical Association	Carga viral inferior a 50 copias/ml entre la semanas 12 a 24 y un aumento de 100 CD4/ μ L del valor de base.
Castillo et al. (17)	2010	Ministerio de Salud Pública (Ecuador)	Carga viral inferior a las 50 copias/ml a las 24 semanas.

*Fuente: Varios
Creado por: Los autores*

2.7.6.2. Fracaso del tratamiento antirretroviral

Es imprescindible conocer a los pacientes cuyo tratamiento no cumple con las expectativas esperadas, con el fin de reemplazarlo lo más pronto posible por una terapia de segunda línea. En este sentido se han propuesto varias definiciones de fracaso terapéutico, enfocadas principalmente en parámetros virológicos, pero también inmunológicos y clínicos como veremos en la tabla a continuación, pese a ello son los primeros los que verdaderamente llevaran a la decisión de cambio de terapia por lo que la definición de fracaso virológico es sinónimo de fracaso terapéutico para algunos autores. Esto se debe posiblemente a que la disminución de linfocitos TCD4+ inicia mucho después del ascenso de la viremia. (58)

Tabla10: Criterios de fracaso terapéutico según varios autores

AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	FUENTE	DEFINICIÓN DE FRACASO TERAPÉUTICO
Gazzard BG (56)	2008	British HIV association guidelines	2 valores consecutivos de carga viral sobre las 50 copias/ml
OPS (6)	2008	Biblioteca Sede OPS	<i>Virológico:</i> Carga viral superior a 1.000 copias/ml en dos mediciones. <i>Inmunológico:</i> recuento de CD4

			<p>inferior a 100 células/μL después de 12 meses de terapia; un recuento inferior o similar al recuento basal anterior al inicio de la terapia después de seis meses de tratamiento, o disminución del 50% del valor máximo alcanzado durante el tratamiento.</p> <p><i>Clínico:</i> Nueva o recurrente condición de estadio C de la OMS después de 6 meses o más de terapia (para excluir el síndrome de reconstitución inmune)</p>
Lozano (58)	2009	Campus esther (España)	<p>No alcanza una disminución menor a 400 copias de ARN viral en 24 semanas y menor a 50 copias a las 48 semanas o encontrar cargas virales superiores a 400 copias/ml luego de haber logrado una cifra inferior a esta.</p>
Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida (4)	2010	GESIDA (España)	<p><i>Viral:</i> Carga viral detectable a las 24 semanas de TARMA, o si tras alcanzar una CVP indetectable (<50 copias/ml), ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.</p> <p><i>Inmunológico:</i> cifra de CD4 persistentemente baja</p> <p><i>Clínico:</i> aparición de eventos clínicos de categoría B o C según el CDC.</p>
Castillo et al (17)	2010	Ministerio de Salud Pública del Ecuador (Ecuador)	<p><i>Virológico:</i> CV >1000 copias/ml a las 24 semanas en situación de máxima adherencia. O si tras alcanzar una CV indetectable, esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas con al menos cuatro semanas de intervalo.</p>

<p><i>Inmunológico:</i> Disminución de CD4 al valor basal (o inferior) o caída del 50% del valor pico con el tratamiento o valor de CD4 persistentemente por debajo de 100 células/μL.</p> <p><i>Clínico:</i> presencia o recurrencia de enfermedades relacionadas a sida luego de 3 meses de haber iniciado un esquema de TARGA</p>		
2011	British HIV association (Gran Bretaña)	Carga viral sobre las 500 copias/ml o progresión clínica después del año de terapia.

Fuente: Varios
Creado por: Los autores

La primera razón para que un paciente fracase en su tratamiento es la falta de adherencia al mismo. Otras razones son intolerancia o toxicidad inducida por el medicamento, preexistencia de una resistencia o adquisición de la misma, niveles elevados de carga viral inicial, pobre absorción del medicamento o excesivo metabolismo del mismo, interacciones medicamentosas, insuficiente potencia del régimen terapéutico elegido entre otras. (54)

Al encontrarse con una situación de fracaso terapéutico, se debe hacer necesariamente pruebas de resistencia al esquema utilizado poco antes de sustituirlo.

2.7.6.3. Síndrome de reconstitución inmune

Como ya hemos hablado anteriormente, durante los primeros meses de terapia, en especial entre las 2 y 12 semanas, los pacientes con gran depresión de la inmunidad ($<50-100$ CD4/ μ L) pueden presentar una exacerbación de la sintomatología de infecciones oportunistas o enfermedades autoinmunes (hipertiroidismo) anteriormente subclínicas, no diagnosticadas, lo cual se conoce como síndrome de reconstitución inmune. Esta condición de ninguna manera traduce un fracaso terapéutico, sino al contrario una restauración inmunológica que le permitirá al organismo luchar contra eventos para los cuales anteriormente no tenía armas. (6) (59)

Esta condición puede ser tan leve como para pasar inadvertida o tan grave como para producir la muerte del individuo que la padece, por lo que en este último es necesaria la administración de antibióticos, antiinflamatorios e incluso corticosteroides. (6) (59)

La incidencia total del síndrome de reconstitución inmune es del 10% en todos los portadores del virus que inician terapia y hasta de un 25% en pacientes con depresión muy severa de la inmunidad (<50 CD4/ μ L). (6)

2.7.6.4. Simplificación del tratamiento

En pacientes que han logrado una supresión de la replicación viral por más de 6 meses con un inhibidor de la proteasa y dos análogos nucleósidos, se puede adoptar la opción de cambiar el IP por un ITINAN como efavirenz o un ITIAN como el abacavir con el fin de disminuir el número de tomas o comprimidos administrados al paciente, eliminar las restricciones alimentarias,

disminuir la toxicidad dada por los IPs y mejorar la adherencia; es lo que se conoce como simplificación del tratamiento. (54) (64)

2.7.7. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Constituyen la principal causa de suspensión de tratamiento en los pacientes con infección por VIH, las cifras oscilan entre un 5 a 50%. (65)

Se ha identificado factores de riesgo que predisponen a presentar toxicidad y por ende interrumpir el tratamiento entre estos tenemos: sexo femenino, edad y cifras bajas de CD4. (65)

2.7.7.1. Clasificación de efectos adversos

Los efectos adversos tienen un amplio espectro, para mayor facilidad se los clasifica desde el punto de vista práctica en efectos adversos precoces y tardíos, según se produzcan antes o después de los tres meses de iniciado el tratamiento.

Tabla 11: Clasificación de efectos adversos precoces y tardíos de TARMA

APARICIÓN PRECOZ	APARICIÓN TARDÍA
<ul style="list-style-type: none">• Reacciones de Hipersensibilidad• Gastrointestinales• Neuropsiquiátricos• Hepatitis tóxica	<ul style="list-style-type: none">• Metabólicas• Lipodistrofia• Hematológicas• Por toxicidad mitocondrial• Hepatitis tóxica

	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrolitiasis / insuficiencia renal • Osteopenia / Osteoporosis • Osteonecrosis • Manifestaciones retinoides • Anomalías pigmentarias • Otras
--	--

Tomado de: campusesther, EFECTOS ADVERSOS A CORTO Y LARGO PLAZO, Barcelona 2008

Se puede también clasificar de acuerdo a la especificidad, en toxicidad inespecífica y específica por cada grupo o familia de antirretrovirales, en el cual para este estudio se pondrá más énfasis y se resume en la siguiente tabla.

Tabla 12: Toxicidad específica por familia de antirretrovirales

Fármacos antirretrovirales Inhibidores nucleósidos de Transcriptasa Inversa	Efecto Precoz	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea / Vómito • Cefalea • Mialgias • Diarrea (ddl) • Reacción de hipersensibilidad (ABC)
--	---------------	--

Mecanismo: Toxicidad mitocondrial	Efecto Tardío	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia/Neutropenia (AZT) • Miopatía (AZT) • Miocardiopatía (AZT) • Neuropatía periférica (ddl, d4T) • Pancreatitis (ddl, 3TC) • Acidosis láctica (d4T,ddl, AZT) • Hiperlactatemia sintomática (d4T, ddl, AZT) • Esteatosis hepática (d4T, ddl, AZT) • Disfunción tubular renal (TDF) • Sordera neurosensorial (poco frecuente) (d4T, ddl, AZT, 3TC)
Fármacos antirretrovirales Inhibidores no nucleósidos de Transcriptasa Inversa Mecanismo: Hipersensibilidad	Efecto Precoz	<ul style="list-style-type: none"> • Náusea • Mareos (EFV) • Cefalea (EFV) • S. Depresivo (EFV) • Exantema cutáneo • S. Stevens-Johnson • Hepatitis (NVP)
	Efecto Tardío	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis (NVP) • Alteración de lípidos • Redistribución de la grasa
	Efecto precoz	<ul style="list-style-type: none"> • Náusea / Vómito • Dolor abdominal

Fármacos antirretrovirales Inhibidores de la Proteasa Mecanismo: Resistencia a la insulina Acumulo de grasa intraabdominal		<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia • Diarrea • Hiperbilirrubinemia • Aumento de AST/ALT • Parestesias orales • Cólico nefrítico
	Efecto Tardío	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Alteraciones metabólicas <ul style="list-style-type: none"> ○ DM ○ Dislipidemia ○ Intolerancia Hidrocarbonada • Redistribución de la grasa • Osteopenia/Osteoporosis

Tomado de: campusesther, EFECTOS ADVERSOS A CORTO Y LARGO PLAZO, Barcelona 2008

La severidad de las reacciones adversas se pueden evaluar de varias formas, la tabla más utilizada en estudios internacionales es aquella publicada por *Division of Microbiology Infectious Diseases (DMID)* del *National Institute of allergy and infectious Diseases (NIAD)* de Estados Unidos, la cual divide la severidad en 4 grados (Ver Tabla 13). La mayoría de efectos adversos presentan un parámetro definido de severidad en cada una de las categorías, sin embargo existen algunas reacciones adversas que no se describen en ella.

Tabla 13: Severidad de reacciones adversas según DMID

GRADOS	SEVERIDAD	CARACTERÍSTICAS
1	Leve	Molestia transitoria o leve que no necesita intervención o terapia médica (<48h), sin limitación de la actividad
2	Moderado	Leve a moderada limitación de la actividad, puede necesitar alguna asistencia; no o mínima intervención/terapia médica
3	Grave	Limitación marcada de la actividad, generalmente necesita alguna asistencia e intervención/terapia médica, puede requerir hospitalización
4	Muy grave (amenaza la vida)	Limitación extrema de la actividad, requiere de asistencia significativa y terapia/intervención médica, cuidados hospitalarios necesarios.

Tomado de: Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID). ADULT TOXICITY TABLES, November 2007. pag web: <http://www.niaid.nih.gov> Modificado por: Las Autoras

2.7.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones de los fármacos antirretrovirales entre sí o con otros medicamentos, constituyen un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. (66)

La administración conjunta de varios fármacos puede modificar la farmacocinética (dinámica de absorción, distribución y eliminación) o la farmacodinamia (mecanismo de acción y relación entre concentración y efecto farmacológico) de cada uno de ellos. En dicha regulación intervienen factores genéticos, ambientales y fisiológicos. (67)

Los fármacos son sustratos de uno o varios de estos sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de cualquiera de ellos. (64), si se comportan como inhibidores pueden causar toxicidad y si lo hacen como inductores pueden causar menor eficacia del fármaco.

El Trimetropin sulfametoxazol (TMP/SMX)¹⁵ es uno de los fármacos que frecuentemente se utiliza para infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos con inmunodepresión severa. Algunos estudios demuestran que puede interactuar con Zidovudina disminuyendo la eliminación renal de este último y por lo tanto causando toxicidad (68).

¹⁵TMP/SMX: Trimetropin Sulfametoxazol

CAPITULO III. METODOS

3.1. PROBLEMAS

¿Cuál es la respuesta clínica, inmunológica y virológica de la terapia antirretroviral de máxima actividad durante los dos primeros años de tratamiento en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011?

¿Cuáles son los efectos adversos que más frecuentemente producen un cambio de terapia antirretroviral de máxima actividad durante los dos primeros años de tratamiento en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011?

3.2. OBJETIVOS

- Establecer la respuesta inmunológica y virológica al tratamiento antirretroviral de máxima actividad durante los 2 primeros años en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011.
- Determinar la frecuencia de fracaso terapéutico virológico, inmunológico y clínico durante los primeros años en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011.
- Estudiar la relación entre la aparición de infecciones oportunistas y el conteo de linfocitos T CD4 durante los primeros años de tratamiento antirretroviral de máxima

actividad en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011.

- Establecer los eventos adversos que más frecuentemente se producen durante los dos primeros años de tratamiento antirretroviral de máxima actividad en pacientes VIH positivos de la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés desde agosto del 2007 a agosto del 2011

3.3. TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico de corte transversal

3.4. MUESTRA

Se consideró como participantes del estudio a todos los pacientes VIH positivos, mayores de 18 años y menores de 65 años (inclusive), que iniciaron por primera vez el tratamiento antirretroviral de máxima actividad entre agosto del 2007 y agosto del 2009 y que continuaron tomándolo de forma regular por un periodo mínimo de 2 años en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, mediante un muestreo intencionado.

Se calculó una muestra con un nivel de confianza del 95%, con una precisión de 0,05 y basados en una prevalencia de cumplimiento de objetivos de la terapia antirretroviral en VIH de 85%^{16,17}, resultando una muestra de 99 pacientes.

¹⁶ Phillips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV VIRAL LOAD RESPONSE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY ACCORDING TO THE BASELINE CD4 CELL COUNT AND VIRAL LOAD. JAMA 2001

3.5. CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes VIH positivos pertenecientes a la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés que tengan entre 18 y 65 años inclusive al momento de inicio de la terapia.
- Pacientes a los que se les inició por primera vez TARMA con base a tres fármacos antirretrovirales entre agosto del 2007 y agosto del 2009.
- Pacientes que hayan tomado la TARMA de manera continua durante los dos primeros años de iniciado el tratamiento.

3.6. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia durante los dos primeros años de iniciado su tratamiento.
- Pacientes cuyas historias clínicas no posean datos de CD4 y carga viral en los tiempos indicados, es decir, al diagnóstico de la enfermedad, al inicio de la terapia y cada 6 meses posteriores al inicio hasta los dos años de terapia continua.
- Pacientes que, previa explicación de los objetivos y métodos del estudio, no aceptaron participar en el mismo.

¹⁷ Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholié S, et al. EFICACIA ANTROPOMÉTRICA E INMUNOLÓGICA DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y PREDICCIÓN DE LA EFICACIA VIROLÓGICA EN ADULTOS DE ÁFRICA OCCIDENTAL. *Bull World Health Organ*, 2008

Gráfico 1: Proceso de selección de la muestra en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés



^a Pacientes que no cuentan con algún examen de carga viral o CD4 desde el diagnostico hasta los 24 meses posteriores al inicio de la terapia.

3.7. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se obtuvieron datos de carga viral, CD4, y valores antropométricos (peso y talla) mediante la información proporcionada por la historia clínica de cada uno de los pacientes enrolados en el estudio.

Se recogieron valores de carga viral y CD4 al momento del diagnóstico de VIH, al inicio de la TARMA, y cada 6 meses, hasta los 2 años posteriores al inicio de la terapia. Vale recalcar que

debido a la falta de disponibilidad de dichos valores en tiempos exactos, se tomaran los valores de 6, 12, 18 y 24 meses con un mes de diferencia en más o en menos, es decir entre los 5 y 7 meses, 11 y 13, 17 y 19 y 23 y 25 meses respectivamente.

En relación a las infecciones oportunistas y reacciones adversas, los datos fueron obtenidos de la revisión minuciosa de las historias clínicas y la información proporcionada por el paciente durante una entrevista médica.

Para facilidad de los autores, se diseñó un documento de recolección de información, en el cual se incluyó una entrevista médica estructurada y un espacio destinado a la recolección de los datos pertinentes de la historia clínica. (Anexo2)

3.8. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Tabla 14: Definiciones operacionales de objetivo, fracaso y respuesta terapéutica.

Categoría	Objetivos terapéuticos	Fracaso terapéutico	Respuesta terapéutica
Virológico	Carga viral indetectable (menor a 50 copias/μl) a los 6 meses de iniciado el tratamiento.	Ascenso de más de 1.000 copias/μl pasados los 6 meses de tratamiento.	Objetivo virológico cumplido y fracaso virológico rechazado
Inmunológico	Ascenso mínimo de 50-100 linfocitos T CD4/μl a los 12 meses de iniciada la terapia	Caída de CD4 al nivel basal o inferior; o caída del 50% del valor máximo en tratamiento; o valores persistentes de CD4 inferiores a 100 células/ mm ³ después de 12 meses o más de	Objetivo inmunológico cumplido y fracaso inmunológico rechazado

iniciada la terapia.		
Clínico	Ausencia de entidad clínica definitoria de sida (Categoría C de la OMS) después de los 6 meses de tratamiento exceptuando tuberculosis de ganglios linfáticos, tuberculosis pleural no complicada, candidiasis esofágica, neumonía bacteriana recurrente	No fracaso clínico

Modificado de: Organización panamericana de salud OPS y organización mundial de salud OMS. Tratamiento antirretroviral de la infección de VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Washington – EEUU, 2008

3.8.1. Respuesta terapéutica total (éxito terapéutico): Cumple criterios de respuesta virológica, inmunológica y clínica.

3.8.2. Categorías clínico-inmunológicas: Las categorías clínico-inmunológicas del paciente se determinaran según el sistema de clasificación de la infección por VIH del CDC (1993) basadas en recuento de linfocitos t CD4+ y la sintomatología del paciente en A1,2,3; B1,2,3 y C1, 2,3. Donde A indica sintomatología leve, B sintomatología que sugiere inmunodeficiencia o cuyo manejo se ve complicado por la presencia de VIH y C a las entidades definitorias de SIDA. Igualmente se definió 1 (≥ 500 cel/ μ L) como valores de normalidad, 2 (200 a 499 cel/ μ L) inmunodeficiencia moderada y 3 (<200 cel/ μ L). En el

estudio se definió como fase SIDA, además de la categoría C, a las categorías A3 y B3, según indican las últimas guías de atención de VIH del Ecuador (2010).

3.8.3. Reacciones adversas (seguridad): Existencia o ausencia de reacciones adversas definidas como signos y síntomas que el paciente presentó como causa de la administración de medicamentos desde el inicio de la terapia hasta los 2 años posteriores a la misma.

3.8.3.1. Severidad de reacciones adversas: Fue medida mediante las tablas de toxicidad de adultos del DMID (*DIVISION OF MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES*), dividiéndolas en 4 grados (leve, moderado, grave y muy grave). Para variables que no tenían definidos los parámetros de severidad se aplicó las definiciones mostradas en la tabla 13 para la clasificación de su gravedad. La lipodistrofia fue determinada como ausente o presente.

3.8.3.2. Tipo de reacción adversa según el tiempo

3.8.3.2.1. Reacciones adversas tempranas: Fueron determinadas como efectos adversos que aparecieron durante los 3 primeros meses de TARMA, agrupándolos en:

- **Gastrointestinales:** náusea, vómito, molestias epigástricas, diarrea.
- **Neuropsiquiátricos:** pesadillas, alteraciones del sueño, cefalea, vértigo.
- **Rash medicamentoso**

Para establecer la severidad de las mismas se tomó a la reacción adversa que presentara más molestias para poder clasificarlo.

3.8.3.2.2. Reacciones adversas tardías: efecto adverso que aparece después de los tres meses de tratamiento.

- **Lipodistrofia:** el paciente notó un cambio en la apariencia física que se confirmó con el diagnóstico de lipodistrofia aportado por su historia clínica.
- **Anemia:** El paciente sugirió este diagnóstico durante la entrevista médica o/y se obtuvo el diagnóstico de anemia en base a los resultados extraídos de la historia clínica.
- **Otras:** Metabólicas, hipertensión arterial, toxicidad mitocondrial, hepatitis tóxica, nefrolitiasis o insuficiencia renal, osteopenia u osteoporosis, osteonecrosis, manifestaciones retinoides, anomalías pigmentarias, etc.

3.8.4. Edad: Años que el paciente tuvo al inicio del tratamiento.

3.8.5. Sexo: Morfología de los genitales externos al momento del nacimiento.

3.8.6. Nivel de instrucción: Grado de educación primaria, secundaria, terciaria o ninguna al momento de la terapia.

3.8.7. Preferencia sexual: Presencia de relaciones sexuales con parejas del mismo sexo, de diferente sexo o ambas.

3.8.8. Modo de infección: Forma por la cual adquirió el virus categorizada como vía sexual, hemoderivados, drogas intravenosas y desconoce.

3.8.9. Profilaxis antibiótica: Uso de TMP-SMX al inicio de la terapia

- 3.8.10. Índice de masa corporal (IMC)¹⁸:** Se utilizaron peso y talla para calcular IMC y se evaluará porcentaje de ganancia o pérdida de peso durante los dos primeros años de tratamiento.
- 3.8.11. Infección oportunista:** Infección de cualquier causa pasados los 6 meses de TARMA, con el fin de excluir al síndrome de reconstitución inmune.
- 3.8.12. Progresión desde el diagnóstico hasta el inicio de TARMA:** Avance en cualquier estadio clínico inmunológico del CDC.
- 3.8.13. Progresión desde el inicio de TARMA hasta los 24 meses de mismo:** Avance en cualquier estadio clínico inmunológico del CDC durante los 24 primeros meses de terapia.
- 3.8.14. Cambio de TARMA:** sustitución de al menos uno de los 3 medicamentos utilizados en el esquema por otro u otros diferentes.
- 3.8.15. Razón de cambio de TARMA:** Motivo por el que el paciente requirió cambio de terapia.
- **Reacciones adversas:** Reacciones adversas que requirieron cambio de terapia.
 - **Probable resistencia al medicamento:** Sospecha de resistencia al medicamento por la presencia de dos cargas virales consecutivas a niveles detectables luego de 6 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral o cambio de esquema antirretroviral.
 - **Falta de stock:** Falta de medicación disponible para el paciente, que obliga al remplazo de uno o más fármacos por otro disponible.

¹⁸ IMC: Índice de Masa Corporal

- **Otros:** Otras razones por las que el paciente modificó su esquema terapéutico inicial. Se incluye la simplificación del tratamiento y petición del paciente.

3.9. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Para el efecto de ingreso de datos, análisis de datos y correlación de variables se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS STATISTICS 17.0 USA) disponible en el centro de informática de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y Microsoft Excel Microsoft corporation 2010. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, usando para las variables cuantitativas media, moda, mediana y desviación estándar; para las variables cualitativas análisis de proporciones. Se recurrió al Chi cuadrado para la valoración de asociación entre respuesta terapéutica y otras variables cualitativas y en el caso de variables cuantitativas paramétricas, T de student y no paramétricas, U Mann Withney. Adicionalmente se utilizó el modelo de supervivencia Kaplan Meier para valoración de objetivos virológicos, y determinación del momento de ascenso de linfocitos T CD4 sobre los 200 CD4/ μ L (inmunodepresión severa).

3.10. ASPECTOS BIOETICOS

Durante la entrevista a cada paciente, se le informó acerca del estudio, sus objetivos e instrumentos a utilizar para obtener su consentimiento de participación. Posteriormente se procedió a firmar el consentimiento informado (Anexo 3) realizado en base a recomendaciones de la Sociedad Ecuatoriana de Bioética. Ante todo se garantizó la confidencialidad de la información proporcionada.

CAPITULO IV. RESULTADOS

El presente trabajo fue realizado con una muestra de 99 pacientes VIH positivos entre los 20 y 65 años de edad, que acuden regularmente a la Clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.

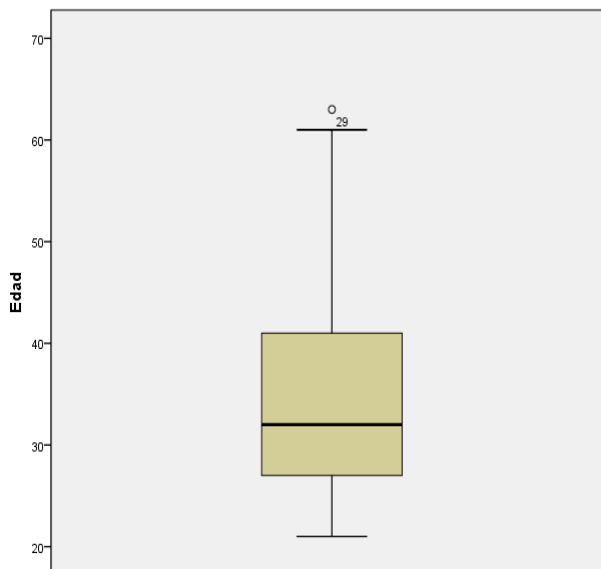
1. VARIABLES DESCRIPTIVAS

1.1. Variables Demográficas

1.1.1. Edad

La edad promedio al inicio del tratamiento antirretroviral fue de 34,7 años. Como muestra la gráfica, la mayoría de pacientes se encuentran entre los 27 y 41 años (percentil 25 y 75), la edad máxima sobrepasa los 60 años, observándose una distribución asimétrica con sesgo positivo.

Gráfico 2: Edad de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés. (N= 99)



Armijos L y Santillán A, 2011.

1.1.2. Sexo

Del total de la muestra, 71 fueron hombres lo cual representa el 71.7% de la población y 28 fueron mujeres constituyendo el restante 28.3%, con una razón hombre-mujer de 2,5:1.

1.1.3. Estado civil e Instrucción

Con respecto al estado civil y la instrucción, la mayoría de la población (44,4%) se encontraba soltera y había cursado la secundaria (53.3%).

Tabla 15: Estado civil y nivel de instrucción de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

	ESTADO CIVIL				INSTRUCCIÓN			
	Unión estable	Divorciado/ separado	Viudo	Soltero	Ninguno	Primaria	Secundaria	Superior
Porcentaje(%)	40,4	7,1	8,1	44,4	2,0	20,2	53,5	24,2
Frecuencia	40	7	8	45	2	20	53	24

Armijos L y Santillán A, 2011.

1.1.4. Ocupación

La mayoría de los individuos estudiados se encontraban trabajando (67.7%), los empleos incluyeron empleados privados (23.2%), obreros (17.1%), artesanos (9.1%), comerciantes (16.1%), trabajadora sexual (1.1%) y trabajador de la salud (1.1%).

Tabla 16: Ocupación de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

	Desempleado	Empleado	Estudiante	Ama de Casa
Porcentaje(%)	9,1	67,7	7,1	16,2
Frecuencia	9	67	7	16

Armijos L y Santillán A, 2011.

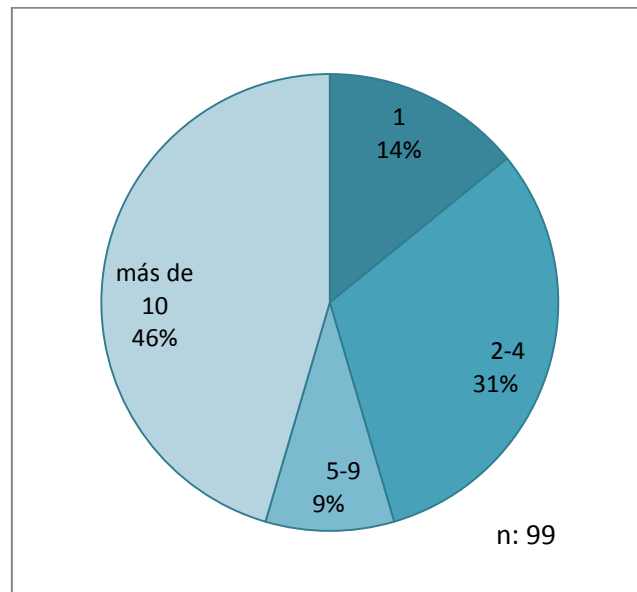
1.1.5. Preferencia sexual

En cuanto a la preferencia sexual se encontró que el 61.6% de pacientes se concibieron como heterosexuales (28 mujeres y 33 hombres), 22.2% como homosexuales (22 hombres), y el restante 16.2% (16 hombres) se consideró bisexual.

1.1.6. Número de parejas sexuales y modo de contagio

El 46% de la población en estudio refirió sobrepasar las 10 parejas sexuales, siendo la transmisión sexual la principal forma de adquisición del virus (96%), 3% desconocen la forma de contagio y 1% por hemoderivados (accidente laboral).

Gráfico 3: Porcentaje de número de parejas sexuales de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

1.1. Estado del paciente al diagnóstico de la enfermedad e inicio del tratamiento

1.1.1. Categorías clínico-inmunológicas de los pacientes al diagnóstico

Los pacientes fueron categorizados de acuerdo a la clasificación del CDC, encontrando que al diagnóstico de infección por el VIH, la mayoría (54.6%) cursó por estadios avanzados de la enfermedad (SIDA: estadios A3, B3, C1, C2, C3) (ver tabla 1 y 2). 15% de los pacientes progresaron en su estadio hasta el inicio de la terapia, siendo la progresión de A1 y A2 a A3 la más frecuente. Vale recalcar que para iniciar el tratamiento antirretroviral, no basta con ser diagnosticado de VIH sino también se debe cumplir con ciertos requisitos (ver tabla 5). Sin embargo el 63 % de los pacientes estudiados iniciaron la terapia inmediatamente al diagnóstico de la infección.

Tabla 17: Categorías clínico inmunológica de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, al diagnóstico de la infección e inicio de la terapia. (N=99).

Categoría clínico- inmunológica del CDC	Al diagnóstico de VIH		Al inicio de TARMA	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
A1	6	6,1	1	1,0
A2	23	23,2	15	15,2
A3(*)	7	7,1	14	14,1
B1	1	1	1	1,0
B2	15	15,2	17	17,2
B3(*)	18	18,2	20	20,2
C2(*)	4	4	5	5,1
C3(*)	25	25,3	26	26,3
Total de casos	99	100	99	100
Total de casos SIDA	54	54,6	65	65,7

(*) Categorías SIDA

Armijos L y Santillán A, 2011

1.1.2. Estado inmunológico inicial

En cuanto al estado inmunológico de los pacientes en el momento del diagnóstico, la mitad de los individuos presentó inmunodepresión severa (50.5%), cifra que asciende hasta 58,6% al momento de iniciar la terapia. (Ver tabla 1)

Tabla 18: Categorías inmunológicas de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, al ser diagnosticados de VIH e iniciar la terapia.

CD4+ (cel/ μ L)	Al diagnóstico de VIH		Al inicio de TARMA	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
> 500	7	7,1	2	2,0
200-500	42	42,4	39	39,4
<200	50	50,5	58	58,6
Total	99	100,0	99	100,0

Armijos L y Santillán A, 2011

Al tomar en cuenta valores absolutos de CD4, los individuos presentaron una media de 226.71 cel/ μ L al diagnóstico de la infección y 187,92 cel/ μ L al inicio de la terapia, como se puede observar en la tabla a continuación.

Tabla 19: Linfocitos T CD4+ de los pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés, al ser diagnosticados de VIH e iniciar la terapia. (N=99)

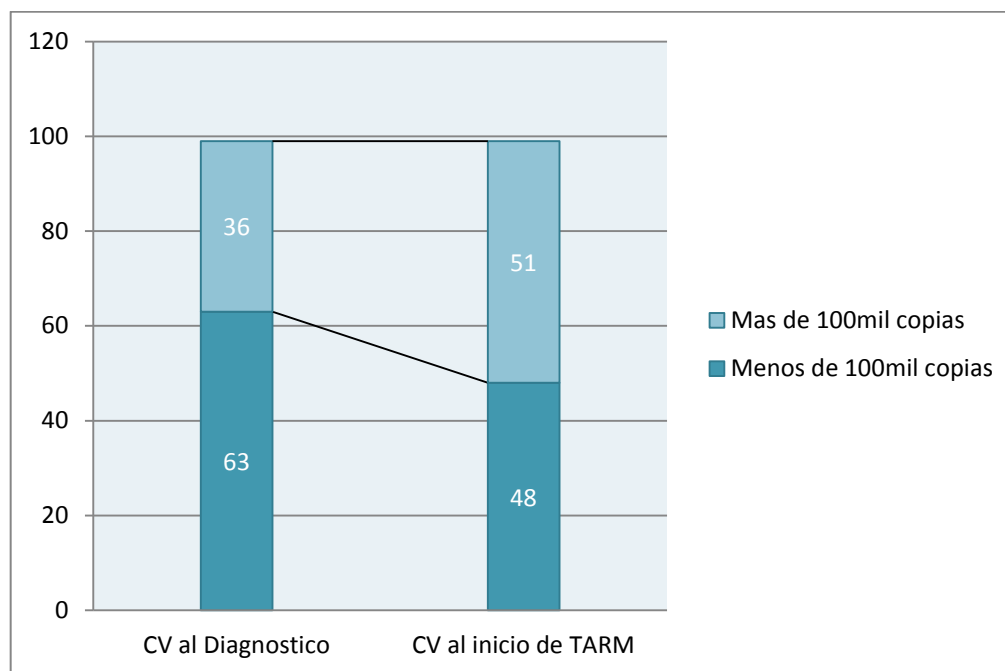
Momento	Mediana (cel/μL)	Media (DE) (cel/μL)	Mínimo (cel/μL)	Máximo (cel/μL)	Asimetría	Curtosis
Al diagnóstico de VIH	194	226,7 (166,6)	2	761	755	256
Al iniciar TARMA	173	184,9 (125,6)	2	566	631	107

Armijos L y Santillán A, 2011

1.1.3. Estado de la carga viral inicial

63% fueron diagnosticados de VIH con valores de carga viral inferiores a 100 000 copias/ml, pero al inicio de la terapia aumentó el número de pacientes (51%) cuya carga viral sobrepasó las 100 000 copias/ml. Nuevamente esto es explicado por la presencia de criterios definidos para iniciar la terapia (Ver tabla 5).

Gráfico 4: Frecuencia de pacientes con carga viral menor y mayor a 100 000 copias/ml al diagnóstico de VIH e inicio de la terapia, en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011.

El promedio de carga viral en estos pacientes fue de 149 mil copias/ml (5.17 log) al diagnóstico de la infección, cifra que asciende a 187 mil copias (5.27 log) al momento de iniciar la TARMA.

Tabla 20: Carga viral al diagnóstico de la infección e inicio de la terapia en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Momento	Mediana (copias/ml)	Media (DE) (copias/ml)	Mínimo (copias/ml)	Máximo (copias/ml)	Asimetría	Curtosis
Al diagnóstico de VIH	44 600,0	149 138,8 (225 720,1)	50	750 000	2.06	3.93

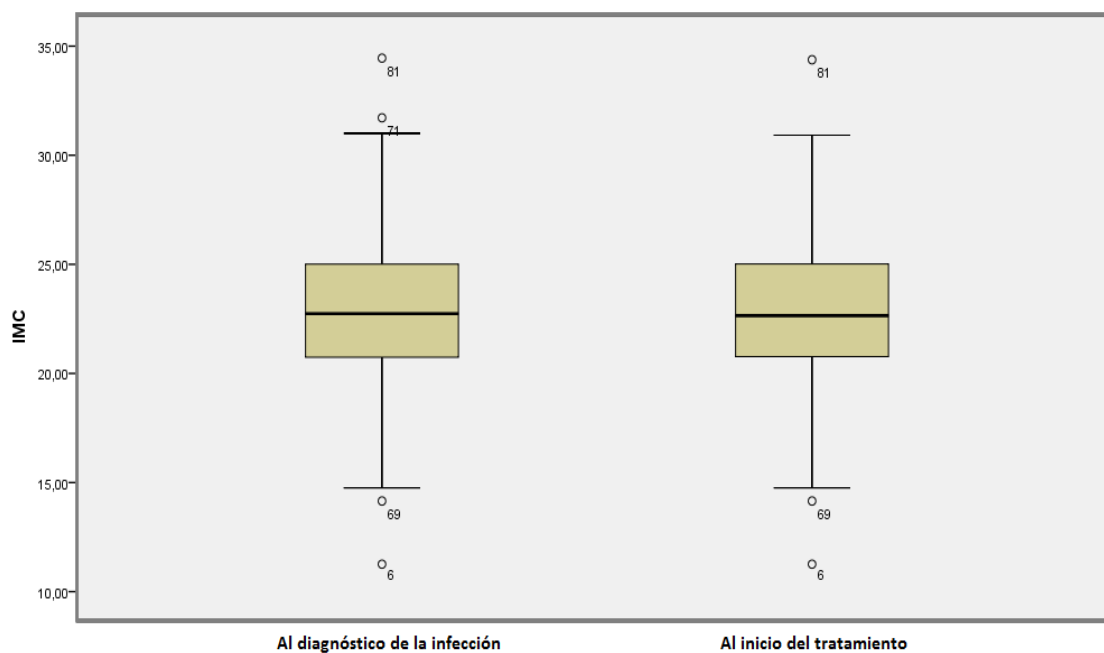
Al iniciar TARMA	87 200,0	187 752,95 (235 987,8)	50	750 000	1.82	3.05
-----------------------------	----------	---------------------------	----	---------	------	------

Armijos L y Santillán A, 2011.

1.1.4.IMC del paciente al inicio

En lo referente a las características nutricionales de los individuos estudiados, se observó que los mismos presentan un índice de masa corporal promedio de 23 kg/m² al diagnóstico de la infección, que desciende mínimamente a 22 kg/m² al inicio de la terapia. Ambas distribuciones fueron simétricas, encontrando a la mayoría de la población (percentil 25 y 75) entre 20 y 25kg/m².

Gráfico 5: Índice de masa corporal al diagnóstico de la infección e inicio de la terapia en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011.

Tabla 21: Índice de masa corporal al diagnóstico de la infección e inicio de la terapia en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Momento	Mediana	Media (DE)	Mínimo	Máximo	Asimetría	Curtosis
Al diagnóstico de VIH	22.7	23 (3,9)	11.26	34.45	0.16	0.66
Al iniciar TARMA	22.6	22 (3,8)	11.26	34.38	0.13	0.87

Armijos L y Santillán A, 2011.

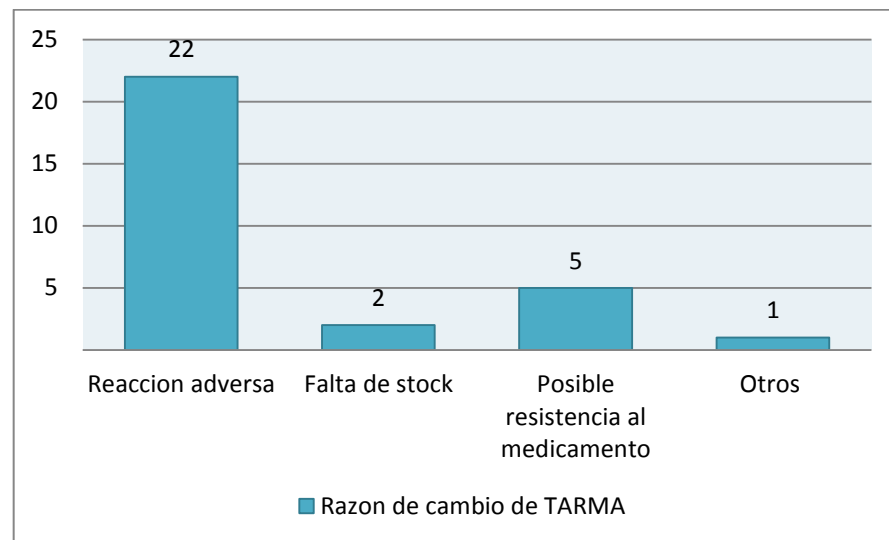
1.2. Terapia antirretroviral

El esquema de terapia antirretroviral de inicio más utilizado fue AZT, 3TC, EFV en el 79.8% de casos, seguido muy por debajo por AZT, 3TC, LPV/r en 7.1%. Se investigó igualmente el uso de profilaxis con Trimetropin – Sulfametoxazol junto con la terapia antirretroviral encontrando que la mayoría (68%) de pacientes no lo requirió.

1.2.1. Cambio de terapia de inicio

El 69.7% no presentó cambios en su esquema inicial, mientras que el restante 30.3% si lo hizo. La razón principal de esta sustitución de medicamentos se dio por reacciones adversas, como muestra el grafico siguiente. Más adelante se presenta una revisión detallada de las reacciones adversas. La segunda causa más importante de cambio fue la probable resistencia al medicamento (5%), definida como la obtención de 2 cargas virales consecutivas con valores detectables.

Gráfico 6: Frecuencia de razones de cambio de terapia inicial en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=30)



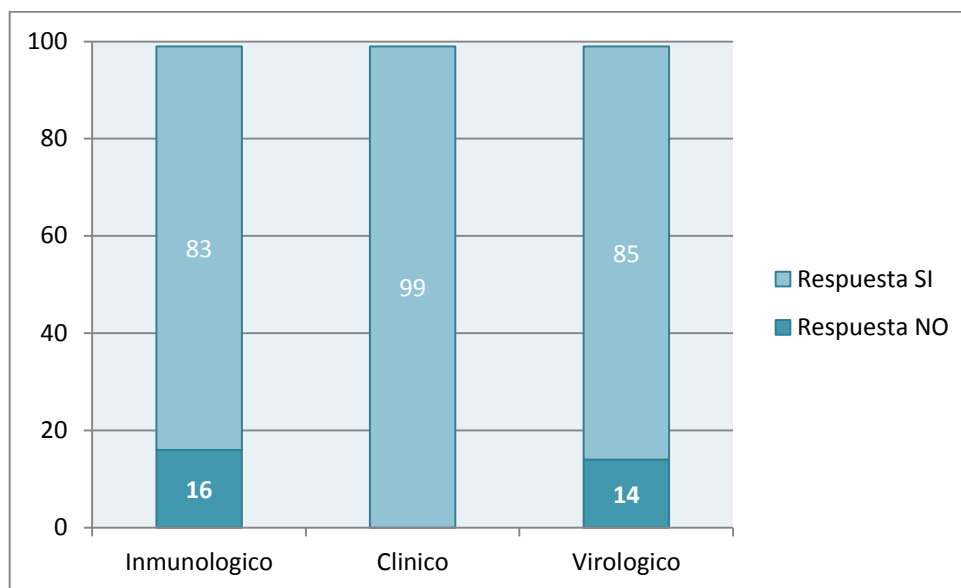
Armijos L y Santillán A, 2011

Se reemplazó, principalmente, AZT por ABC en un 30%, EFV por LPV/r en un 23.3% y AZT por ddl en un 20.3%. Solamente 3 pacientes requirieron un segundo cambio de TARMA, por causa de reacción adversa con AZT (66.7%) y falta de stock (33.3%).

1.2.2. Respuesta al tratamiento

La mayoría (71%) respondieron al tratamiento antirretroviral de máxima efectividad sobre todo desde el punto de vista clínico. Se consideró como respuesta total al cumplimiento de objetivos virológicos e inmunológicos sumados a la ausencia de fracaso virológico, inmunológico y clínico. (ver tabla 15)

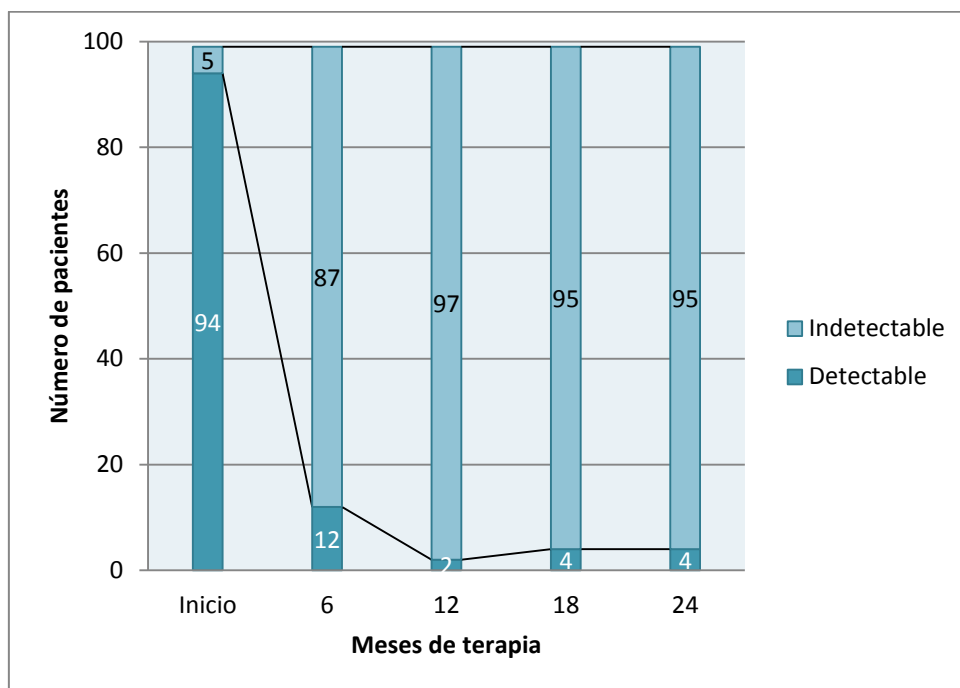
Gráfico 7: Frecuencia de respuesta inmunológica, clínica y virológica de los pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

Al evaluar la evolución de la carga viral, se observa que la mayoría (87%) de pacientes logran una carga viral indetectable a los 6 meses de TARMA (objetivos virológicos), cifra que se mantiene en más de 95% de casos durante los restantes meses evaluados. Se recalca que para presentar fracaso virológico es necesario tener un valor de carga viral superior a las 1000 copias/ml, ya que cifras inferiores a este pueden confundirlo con aumentos transitorios de replicación viral. (Ver monitoreo de terapia).

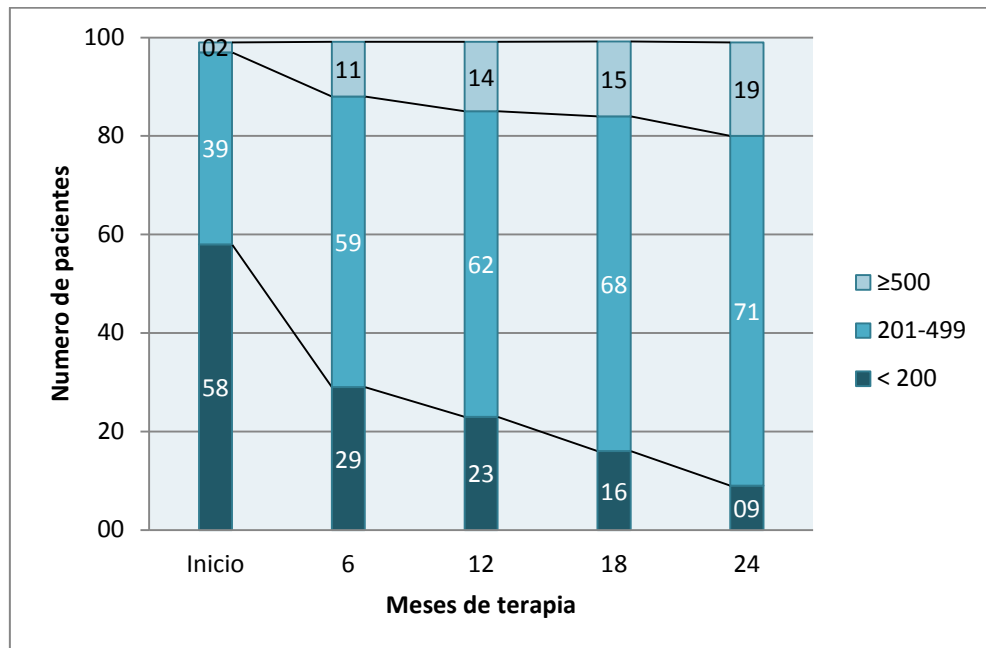
Gráfico 8: Evolución virológica de la enfermedad en frecuencias, durante los dos primeros años de terapia en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

Se evaluó igualmente la evolución inmunitaria de los pacientes en razón del aumento de linfocitos T CD4+. Observando que a lo largo de la terapia, solo un pequeño porcentaje de pacientes permanece inmunodepresión severa (9.1% a los 2 años). Así mismo solo pocos pacientes (19.1%) logran llegar a valores de normalidad (500 cel/ μ L) al cabo de los 24 meses de TARMA. (Ver tabla 1)

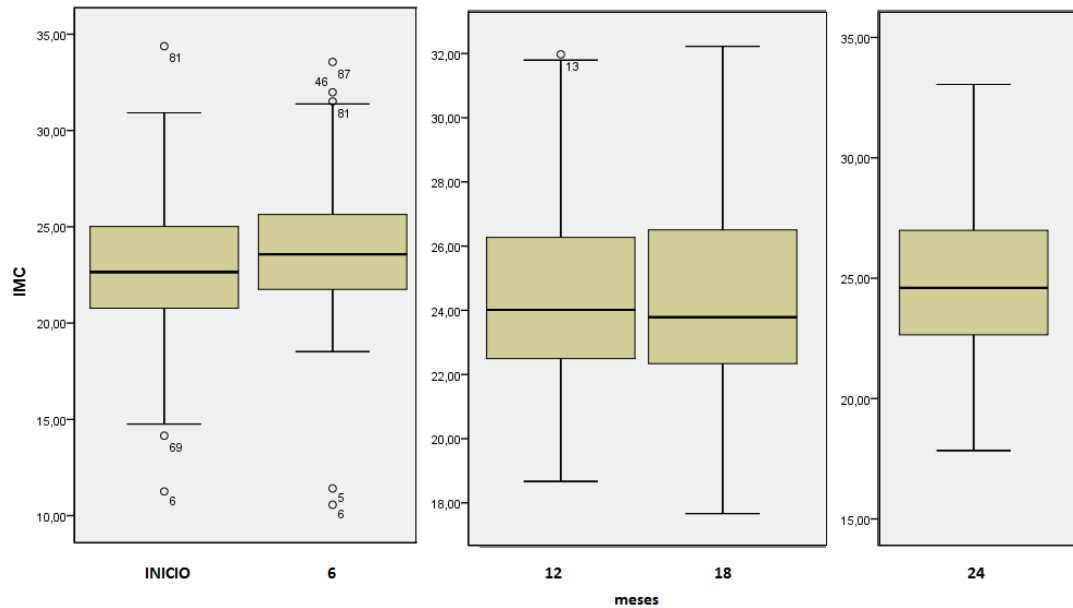
Gráfico 9: Evolución inmunológica de la enfermedad durante los dos primeros años de terapia en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

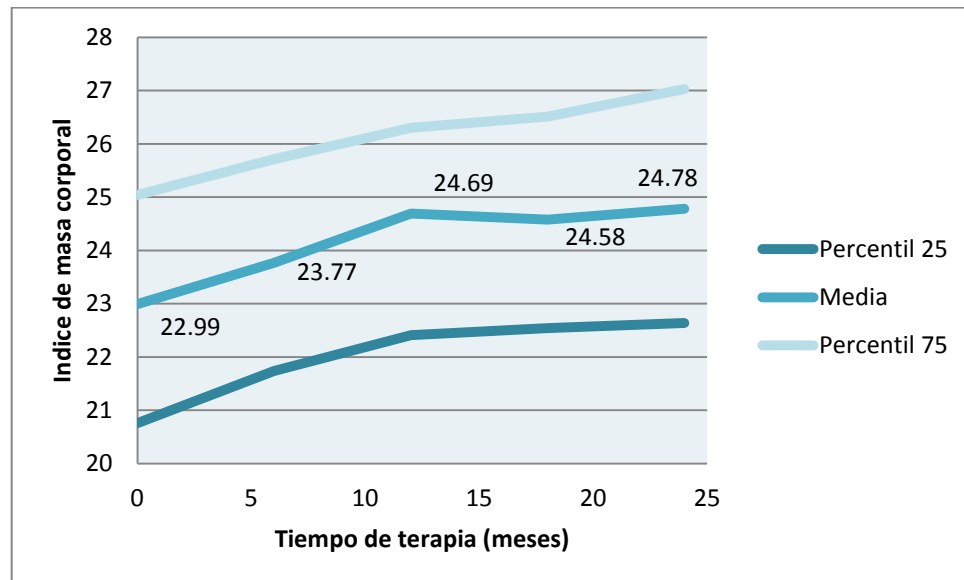
Tomando como referencia el promedio de índice de masa corporal que presentaron los individuos estudiados en los periodos de tiempo establecidos, se pudo demostrar que hubo un aumento del mismo durante los 2 años iniciales de TARMA manteniéndose la mayoría de la población en rangos de normalidad (18.5 a 24.9 según OMS). A los 6 meses hubo una mayor variabilidad de IMC, observando valores extremos tanto en sobrepeso como en desnutrición.

Gráfico 10: Índice de masa corporal durante los dos primeros años de terapia en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

Gráfico 11: Evolución media, percentil 27 y 75 del índice de masa corporal durante los dos primeros años de terapia en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

1.1.6.1. Cumplimiento de objetivos terapéuticos

Un 74,4% de individuos obtuvo una carga viral indetectable a los 6 meses y aumentó de 50 a 100 CD4/ μ L al año de iniciada la TARMA, es decir cumplió con objetivos virológicos e inmunológicos (ver tabla 12).

Tabla 22: Cumplimiento de objetivos terapéuticos en pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Cumplimiento de objetivos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Virológico	88	88,9%
Inmunológico	84	84,4%
Inmunológico y virológico	74	74,4%

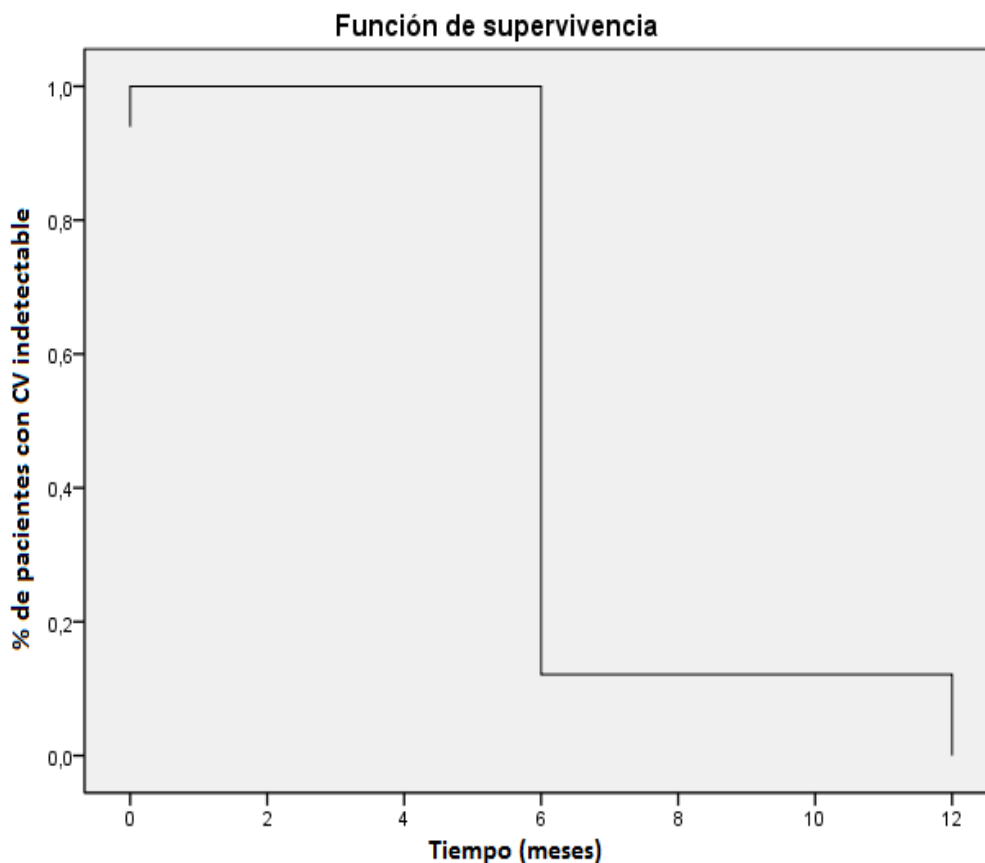
Armijos L y

Santillán A, 2011

De igual manera se pudo observar que el 100% de los individuos estudiados llegaron a la supresión de la replicación viral al año de iniciada la terapia como se ilustra a continuación.

No se toma en cuenta a 6 pacientes puesto que iniciaron con carga viral indetectable.

Gráfico 12: Kaplan meier de cumplimiento de objetivos virológicos en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



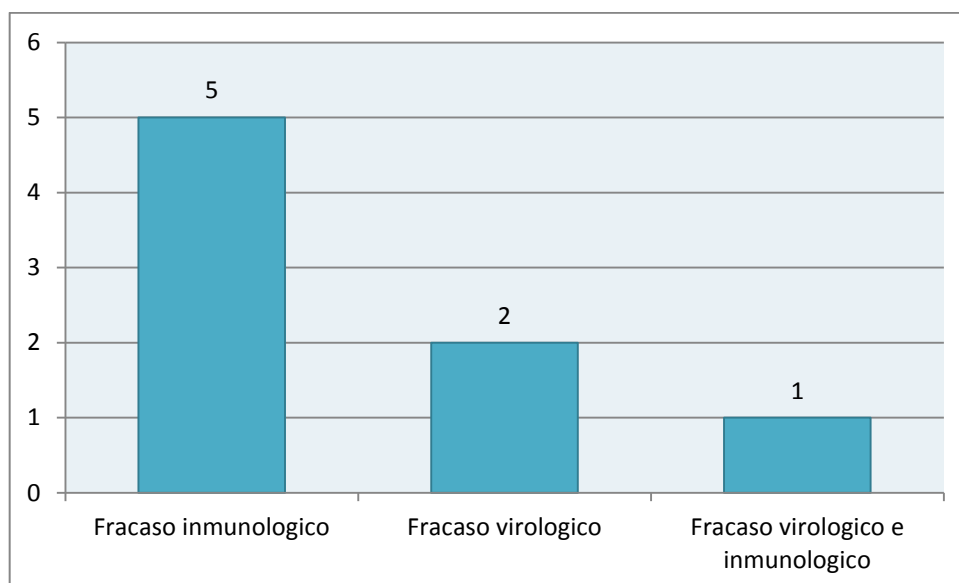
Armijos L y Santillán A, 2011

1.1.6.2. Fracaso terapéutico

Fracaso virológico, inmunológico, clínico o la combinación de los anteriores se presentó en 8 individuos representando el 8,1% de la población estudiada, de estos solo un paciente lo hizo tanto virológica como inmunológicamente, mientras que la mayoría (5.1%) presentó exclusivamente fracaso inmunológico. El detalle se puede observar en el grafico a continuación. A pesar de tener 3 pacientes con fallo virológico, 5 necesitaron cambio de terapia por probable

resistencia al medicamento, esto se explica, porque para definir fracaso virológico se requiere una carga viral mayor a 1000 copias/ml, en tanto que 2 de los pacientes diagnosticados de posible resistencia, presentaron cargas virales detectables (>50 copias/ml) menores a 1000 copias/ml.

Gráfico 13: Frecuencia de fracaso virológico, inmunológico y clínico de los pacientes VIH positivos iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=9)



Armijos L y Santillán A, 2011

Un total de 6 pacientes, es decir el 6.6% de la población, presentó infecciones oportunistas entre los 6 meses y dos años de TARMA, casi la totalidad de las mismas se presentó durante los 12 meses iniciales. Sin embargo, tan solo 1 de estas infecciones fue catalogada como definitoria de SIDA. Se excluyeron a las infecciones oportunistas que aparecieron durante los 6 meses iniciales de tratamiento con el fin de disminuir la posibilidad de que estas sean debidas a un síndrome de reconstitución inmune.

Tabla 23: Frecuencia de infecciones oportunistas presentadas entre los 6 y 24 meses de iniciada la terapia en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=9)

Infecciones oportunistas	Frecuencia	Porcentaje (%)	Tiempo de aparición (meses)
Absceso piógeno	1	1.1	6
Condilomas en pene	1	1.1	11
Diarrea crónica	1	1.1	6
EPI	1	1.1	11
Herpes Zoster	1	1.1	8
Tuberculosis ganglionar (*)	1	1.1	16
Total	6	6.6%	

*Enfermedades oportunistas definitorias de sida.

Armijos L y Santillán A, 2011

1.2.2.1. Reacciones adversas

En relación a las reacciones adversas por causa de la medicación antirretroviral, se encontró que el 53.5% de la muestra presentó eventos adversos tanto precoces como tardíos.

1.2.2.1.1.1.Reacciones adversas tempranas

Las reacciones adversas precoces se dieron en el 45.5% del total de los pacientes incluidos en el estudio, siendo los síntomas neuropsiquiátricos provocados por EFV la primera causa de molestia en los pacientes; en esta categoría se incluyeron la cefalea, el mareo y las pesadillas.

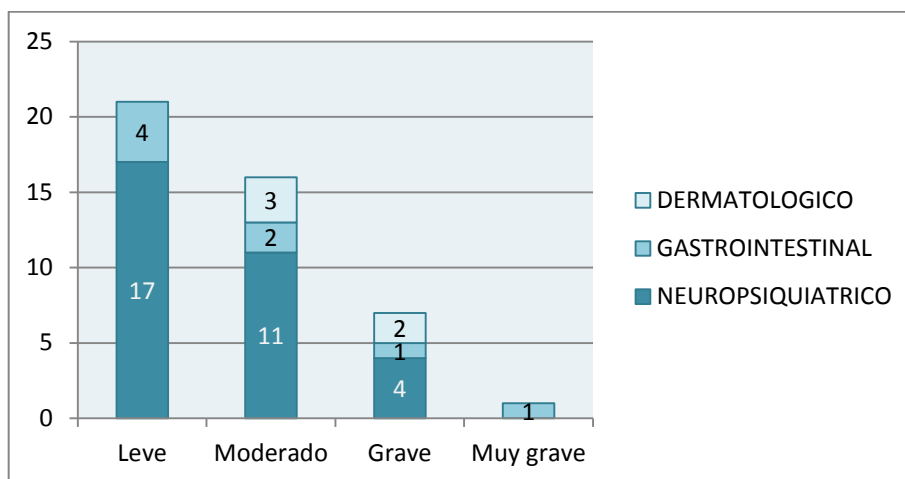
Tabla 24: Frecuencia de reacciones adversas tempranas y su relación con el medicamento causal, en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=46)

Reacciones adversas	Frecuencia	Fármaco causante del efecto adverso
Síntomas neuropsiquiátricos	32	EFV
Síntomas gastrointestinales	8	AZT y otros
Rash alérgico	5	EFV y AZT
Total	45	

Armijos L y Santillán A, 2011

A pesar que la mayoría de la población presenta efectos adversos tempranos, estos son generalmente catalogados como leves o moderados y por ende no requieren cambio de medicación.

Gráfico 14: Severidad en las reacciones adversas tempranas en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=46)



Armijos L y Santillán A, 2011

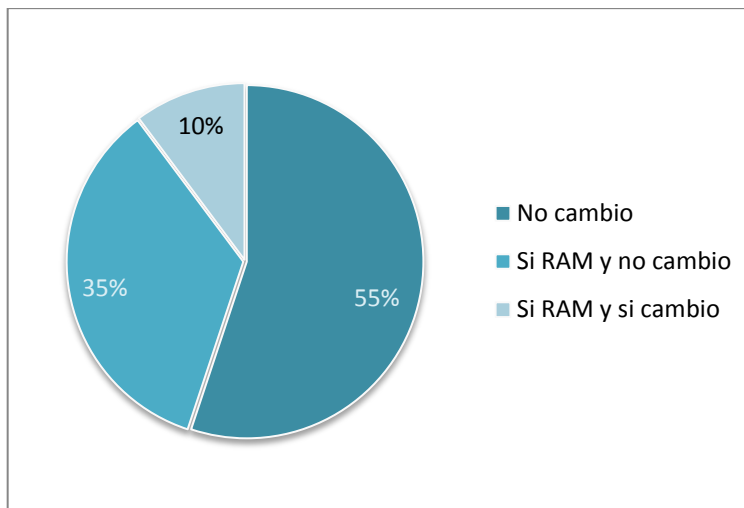
1.2.2.1.1.2.% Reacciones Adversas Tardías

Las reacciones adversas tardías se presentaron en un 13.1% del total de los pacientes de la muestra, siendo la anemia (9.1%) y la lipodistrofia (4%) las únicas encontradas en este grupo, todas ellas causadas por AZT. De acuerdo a las tablas de severidad de reacciones adversas del DMID (ver anexo) la anemia se presentó de moderada, grave y muy grave severidad, mientras que la lipodistrofia fue valorada de acuerdo a la presencia o no de esta.

1.2.3. Porcentaje de reacciones adversas que más frecuentemente inducen un cambio de terapia.

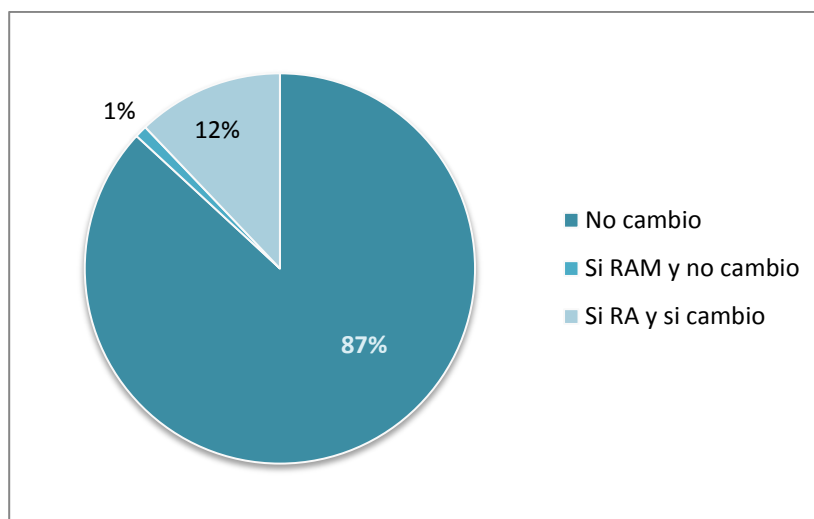
De los 53 pacientes que presentan reacciones adversas tanto precoces como tardías, solo 22 de ellos requirieron cambio de TARMA, de estos el 36.4% fue por causa de Anemia, 22.7% por Síntomas Neuropsiquiátricos, 18.2% por Lipodistrofia, 13.6% por Rash alérgico (EFV), y el 9.1% por Síntomas gastrointestinales (AZT).

Gráfico 15: Porcentaje de Reacciones Adversas Tempranas que requieren cambio TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=45)



Armijos L y Santillán A, 2011

Gráfico 16: Porcentaje de Reacciones Adversas Tardías que requieren cambio TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=13)



Armijos L y Santillán A, 2011

2. ANALISIS BIVARIABLE

2.1. Respuesta al tratamiento

Ninguna variable demográfica se asoció positivamente con la respuesta al tratamiento, como se observa en la tabla a continuación.

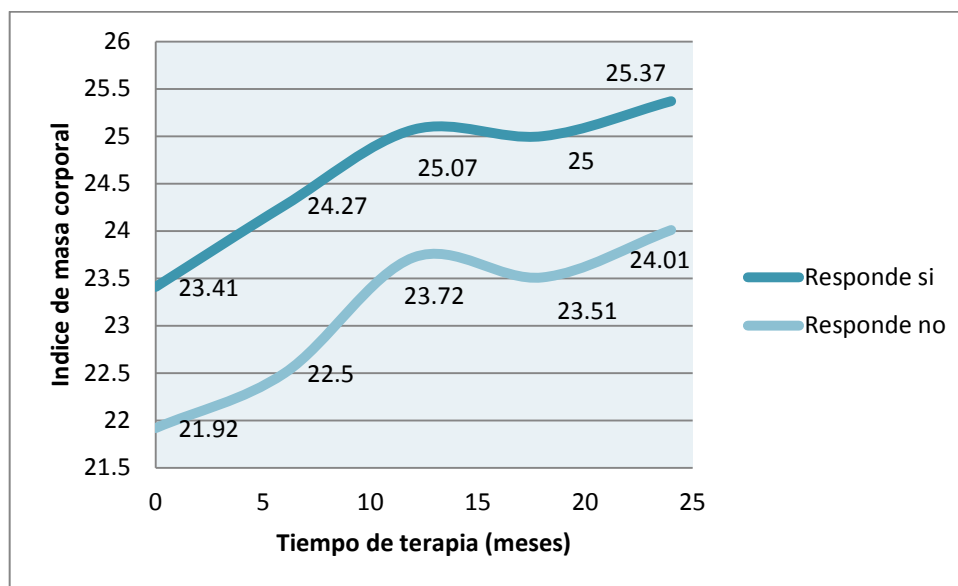
Tabla 25: Asociación entre variables demográficas con respuesta terapéutica en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Variables demográficas	Chi2	p ≤ 0.05
Sexo	0.20	0.64
Estado civil	0.35	0.55
Preferencia sexual	0.33	0.56
Ocupación	0.25	0.61

Armijos L y Santillán A, 2011

Con respecto a la edad, se vio que esta no tiene influencia sobre la respuesta al tratamiento. Es así que al realizar la U de Mann -Whitney se obtuvo un valor de U de 985 y p 0.77. Mientras que realizando la prueba T de student con el índice de masa corporal, se pudo observar que un índice de masa corporal mayor a los 6, 12 y 18 meses se asocia con mejor respuesta al tratamiento.

Gráfico 17: Comparación de medias según la T Student entre diferentes cortes de IMC a lo largo de los 24 meses iniciales de terapia antiretroviral en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

A los 24 meses, los valores de media de IMC de los grupos que respondieron y no respondieron al tratamiento, prácticamente se igualaban, lo cual podría explicar la ausencia de asociación entre respuesta e índice de masa corporal en este periodo de tiempo.

Tabla 26: Comparación de medias según la T Student entre diferentes cortes de IMC a lo largo de los 24 meses iniciales de terapia antiretroviral y su significancia estadística en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Índice de masa corporal	Prueba T	p > 0.05
Al inicio de TARMA	1.76	0.82
A los 6 meses de TARMA	2.52	0.03
A los 12 meses de TARMA	2.05	0.04
A los 18 meses de TARMA	2.04	0.02

A los 24 meses de TARMA

1.27

0.21

Armijos L y Santillán A, 2011

El tener SIDA, inmunodepresión severa (<200cel/ μ L), carga viral superior a 100 000copias/ml al inicio de la terapia no modifica la respuesta terapéutica. Asimismo esta no se ve influenciada por profilaxis antibiótica, cambio de antirretrovirales, reacciones adversas e infecciones oportunistas a lo largo de los 24 meses.

Tabla 27: Asociación entre respuesta terapéutica y otras variables relacionadas con la misma en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Variables relacionadas con la respuesta terapéutica (Dicotómicas)	Chi2	p \leq 0.05
SIDA al inicio de la terapia	0.03	0.85
CD4 < 200cel/ μ L al inicio de la terapia	0.03	0.85
Carga viral >100 000copias/ml al inicio de la terapia	2.54	0.11
Profilaxis con cotrimoxazol	0.001	0.98
Infecciones oportunistas	2.97	0.86
Cambio de terapia	1.49	0.22
Reacciones adversas	0.32	0.56

Armijos L y Santillán A, 2011

2.1.1.1. Respuesta virológica e inmunológica

Al igual que la respuesta terapéutica global, la respuesta virológica e inmunológica por sí solas no fueron modificadas por variables demográficas ni por otras variables analizadas.

Tabla 28: Asociación entre respuesta virológica e inmunológica con variables demográficas en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Variables demográficas	Respuesta virológica		Respuesta inmunológica	
	Chi2	p ≤ 0.05	Chi2	p ≤ 0.05
Sexo	0.44	0.5	2.34	0.22
Estado civil	0.98	0.39	0.67	0.79
Preferencia sexual	0.82	0.37	1.6	0.25
Ocupación	0.66	0.55	2.57	0.1

Armijos L y Santillán A, 2011

Tabla 29: Asociación entre respuesta virológica e inmunológica con otras variables relacionadas con las mismas, en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

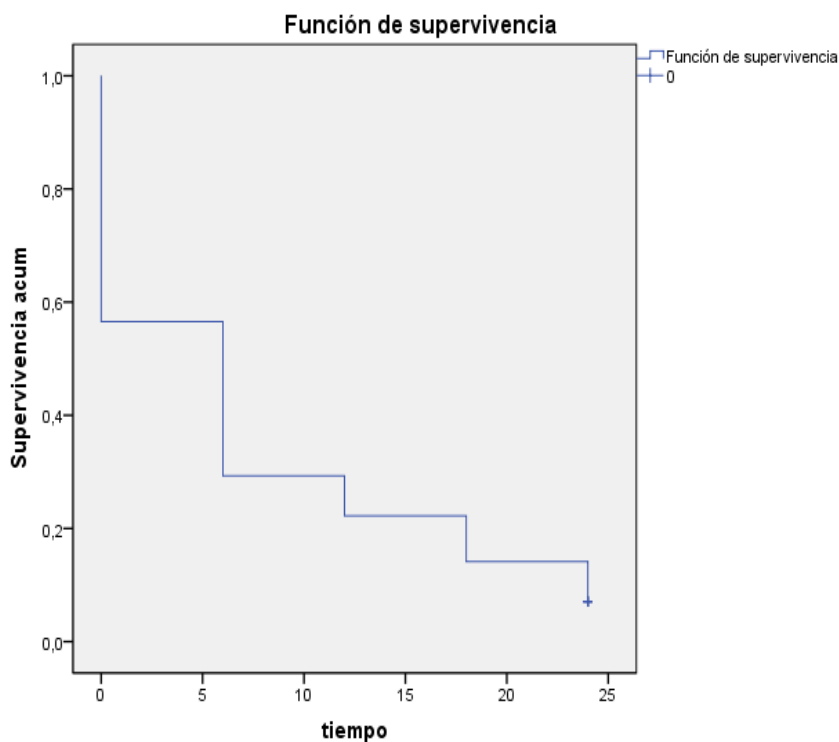
Variables relacionadas con la respuesta (Dicotómicas)	Respuesta virológica		Respuesta inmunológica	
	Chi2	p ≤ 0.05	Chi2	p ≤ 0.05
SIDA al inicio de la terapia	0.73	0.56	0.08	0.77
CD4 < 200cel/μL al inicio de la terapia	0.81	0.41	0.04	0.83
Carga viral > 100 000 copias/ml al inicio de la terapia	0.46	0.49	6.7	0.1
Profilaxis con cotrimoxazol	0.01	1	0.01	1
Infecciones oportunistas	1.45	0.56	0.04	0.83
Cambio de terapia	1.63	0.20	1.63	0.20
Reacciones adversas	0.09	0.75	0.73	0.39

Armijos L y Santillán A, 2011

2.1.1.2. Kaplan meier de linfocitos sobre los 200 CD4

En la investigación se encontró que aproximadamente el 70% de individuos sobrepasó los 200 cel/ μ L a los 6 meses de terapia y el 90% de los mismos lo hizo a los 24 meses como se observa en el gráfico a continuación.

Gráfico 18: Kaplan meier de linfocitos T CD4 sobre 200 cel/ μ L en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)



Armijos L y Santillán A, 2011

El 100% de los pacientes respondieron a la terapia desde el punto de vista clínico. Solo se dieron infecciones oportunistas que no cumplen criterios para fracaso clínico, sin encontrar asociación entre la aparición de estas y valores de linfocitos T CD4 inferiores a 200cel/ μ L.

Tabla 30: Asociación entre Infecciones Oportunistas y linfocitos T CD4 en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Linfocitos TCD4<200cel/ μ L	Chi2	p \leq 0.05
Inicio de TARMA	0.51	0.69
6 meses	0.81	0.67
12 meses	0.4	1
18 meses	0.27	1
24 meses	0.75	1

Armijos L y Santillán A, 2011

2.2. Seguridad

Las reacciones adversas no se modificaron por variables demográficas, ni otras variables asociadas a esta.

Tabla 31: Asociación entre Reacciones Adversas y variables demográficas en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Variables demográficas	Chi2	p \leq 0.05
Sexo	1.49	0.22
Estado Civil	0.006	0.94
Preferencia Sexual	0.44	0.5
Ocupación	0.27	0.59

Armijos L y Santillán A, 2011

Tabla 32: Asociación entre reacciones adversas y otras variables, en pacientes VIH positivos que iniciaron TARMA entre agosto del 2007 y agosto del 2009 en la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés (N=99)

Variables	Chi2	p ≤ 0.05
Uso de TMP/SMX	0.038	0.84
CD4 < 200cel/μL a los 6 meses	1.56	0.22
CD4 < 200cel/μL a los 12 meses	0.97	0.32
CD4 < 200cel/μL a los 18 meses	2.12	0.14
CD4 < 200cel/μL a los 24 meses	3.01	2
Infecciones Oportunistas	0.41	0.69

Armijos L y Santillán A, 2011

CAPITULO V. DISCUSION

Con la introducción de fármacos antirretrovirales el comportamiento de la infección por el VIH ha dado un giro radical, permitiendo a estos pacientes mantener una calidad de vida similar a la población general. Sin embargo, es importante que el paciente asuma un compromiso personal, situando a la adherencia como prioridad para el manejo efectivo de TARMA.

Lo que busca la terapia antirretroviral es impedir la replicación viral permanente, para de esta manera lograr la recuperación tanto cuantitativa como cualitativa del sistema inmunológico del individuo, evitando así infecciones oportunistas, ingreso a unidades de salud, progresión a estadio SIDA o muerte y al lograr una carga viral indetectable, disminuir el riesgo de transmisión del VIH. Pese a ello la presentación de reacciones adversas, el desarrollo de resistencia farmacológica y/o el limitar las futuras elecciones de medicamentos antirretrovirales, constituyen los mayores obstáculos de su éxito. Los objetivos de este estudio por lo tanto fueron evaluar la TARMA durante los 24 meses posteriores a su inicio, buscando sus fortalezas y complicaciones que limitan su uso.

Los resultados obtenidos en esta investigación son semejantes a los observados por otros estudios en países de América Latina (Bauza, 2006, p. 81) donde la mayoría de pacientes infectados por el VIH que acuden a casas de salud en estadios avanzados de la enfermedad son varones jóvenes (ONUSIDA, 2010). (1) Es así que en el Ecuador se reporta para los años 2008 – 2009, que el grupo etario de 20 a 44 años, continua siendo el más afectado (78.3% de total casos SIDA a nivel nacional). (2)

El inicio de la terapia antirretroviral en estadios avanzados de la enfermedad (Fase SIDA), se asoció a una falta de diagnóstico oportuno de la infección, en parte debido a la mala educación con respecto a esta enfermedad, discriminación causada por la misma y pobre acceso a pruebas rápidas de diagnóstico, lo que lleva a los pacientes en riesgo a buscar asistencia únicamente cuando su salud se ve deteriorada. Adicionalmente los estadios precoces de la enfermedad pueden pasar desapercibidos lo cual refuerza esta hipótesis. Finalmente, en años anteriores, los parámetros de inicio de terapia antirretroviral en pacientes asintomáticos sin comorbilidades se basaban entre otros, en el conteo de linfocitos T CD4 menores a 200 cel/ μ L, el mismo que fue utilizado en esta investigación. Sin embargo, guías clínicas actuales, GESIDA, 2011 (4) muestran que al iniciar TARMA con cifras menores de 350 cel/ μ L se consiguen mejores resultados.

La investigación determinó que el 71% de la población estudiada responde satisfactoriamente al TARMA durante los 24 meses evaluados, desde el punto de vista virológico, inmunológico y clínico. El 88% logro una carga viral indetectable a los 6 meses sin presentar ascensos mayores a 1 000 copias/ml durante los meses subsiguientes (Respuesta virológica). 83% tuvo un ascenso de más de 50 linfocitos T CD4 a los 12 meses de inicio de TARMA sin presentar caídas significativas ni persistencias inferiores a 100cel/ μ L (Respuesta Inmunológica). Ningún paciente incluido en el estudio presento infecciones definitorias de SIDA después de los seis meses de iniciada la TARMA (Respuesta Clínica). En tanto que las reacciones adversas que requirieron cambio de terapia se presentaron en el 22.2% de los pacientes, siendo la anemia, lipodistrofia, rash alérgico, síntomas gastrointestinales (vómito) y neuropsiquiátricos (vértigo, pesadillas, cefalea) los únicos encontrados.

Un aspecto evaluado en la investigación fue la condición inmuno – virológica antes del inicio de la terapia antirretroviral, el 58.6% tuvo un recuento de linfocitos T CD4 menor a 200 células/ μ L indicando una marcada deficiencia de la inmunidad celular asociada con el deterioro clínico de los pacientes. Similar porcentaje (51%) tuvo carga viral plasmática por encima de 100 000 copias/ml. Estos hallazgos coinciden con la situación en países de América latina, como es el caso de un estudio realizado por Echeverría, 2006 (69) en el que se encontró que el 63% de la población estudiada tenía valores de CD4 inferiores a 100 células/ μ L y el 66% de los sujetos que contaron con resultados de carga viral presentaron cifras por encima de las 100 000 copias/mL.

Esto nos lleva a pensar que la captación de pacientes VIH positivos en estadios precoces de la infección es baja, por lo que es de vital importancia fortalecer el aspecto educativo en la totalidad de la población ecuatoriana enfatizando en los grupos de riesgo y grupos vulnerables, así como establecer políticas de salud que faciliten el acceso a medidas de prevención y diagnóstico de la infección.

La selección de los medicamentos con los que se debe iniciar la terapia antirretroviral, es de vital importancia ya que con los medicamentos que disponemos en la actualidad no es posible la erradicación del virus, por lo que las recomendaciones actuales consideran imprescindible el mantenimiento de TARMA durante toda la vida, siendo necesario adaptar el esquema terapéutico al estilo de vida del paciente.

Actualmente el tratamiento antirretroviral inicial de elección lo constituyen combinaciones de al menos 3 medicamentos, en este estudio la mayoría de la población (79.8%) tuvo como

esquema preferencial la combinación de AZT, 3TC, EFV es decir se utilizaron 2 análogos de nucleósidos de transcriptasa inversa (ITIAN) asociado a un no análogo de nucleósido (ITINAN) como lo recomiendan las guías clínicas nacionales e internacionales GESIDA, 2011 (4). El siguiente esquema más utilizado muy por debajo del anterior fue AZT, 3TC, LPV/r (7.1%) que cumple igualmente con las recomendaciones anteriormente citadas. El restante 13.1% tuvo diferentes combinaciones, que se les puedo agrupar en 7.1% que recibían una combinación de 2 ITIAN + 1 ITINAN y el 6% 2 ITIAN + 1 IP/r.

Vale recalcar que la última guía clínica GESIDA, 2011 (4), indica claramente los esquemas preferenciales con evidencia científica los mismos que son: el esquema basado en ITINAN (EFV/TDF/FTC), esquema basado en IP (ATV/r + TDF/FTC) (DRV/r + TDF/FTC) y el esquema basado en Inhibidores de Integrasa (RAL + TDF/FTC). Es importante decir que el elevado costo que representan para el país la mayoría de estos fármacos, hace que el médico se vea limitado a utilizarlos únicamente para terapias de rescate por fallo virológico.

El estudio del grupo EuroSIDA, 2008 (70) indicó que la probabilidad de presentar fracaso terapéutico (viroológico) es menor en pacientes que logran una carga viral indetectable a los 6 meses de iniciada la terapia, lo cual se confirma con los hallazgos encontrados en la presente investigación donde el 88% llegan a supresión de la replicación viral a los 6 meses, y el total de la población (100%) por análisis del modelo Kaplan Meier lo alcanzan a los 12 meses. La carga viral se mantuvo indetectable en el 95% de los pacientes hasta los 24 meses de terapia.

Esto concuerda además con los datos de Mesou et al, 2008 (3), en los que 100% de la población consigue una carga viral indetectable al año de terapia. Sin embargo, este autor encuentra un menor grado de cumplimiento de objetivos virológicos a los 6 meses, 75% versus 88% en este

estudio. Esta diferencia se podría explicar por la falta de inclusión de pacientes con exposición previa a antiretrovirales en la presente investigación.

La literatura internacional, OMS y OPS, 2008 (6) indican que los linfocitos T CD4 inician su ascenso entre los 3 y 6 meses de iniciada la terapia antirretroviral, lo cual se corrobora en este estudio al evidenciar un aumento desde el inicio de TARMA (media 184cel/ μ L) a los 6 meses (media 294cel/ μ L). El 70% de los individuos abandonan la inmunosupresión severa (<200 CD4) durante este periodo.

A nivel mundial, varios estudios como el de Battegay, 2006 (59) revelan que al restringir la replicación viral, las células del sistema inmunológico del individuo (CD4), deberán iniciar su ascenso a una velocidad mínima de 50 a 150 células por micro litro por año. El 84,4% de la población estudiada cumplió con este objetivo.

El 100% de la población analizada respondió exitosamente a la TARMA desde el punto de vista clínico. Sin embargo, también se valoró la presentación de infecciones oportunistas que no cumplen con criterios de fracaso clínico luego de 6 meses de iniciada la terapia, con una incidencia de 6.6%. Entre estas se encontraron: EPI, absceso piógeno, condilomas en pene, diarrea crónica y herpes zoster y Tuberculosis pulmonar. Esta última se presentó a los 16 meses de iniciada la TARMA razón por la cual se descartó que sea debida a síndrome de reconstitución inmune o desenmascaramiento.

Un estudio realizado por Messou, 2008 (3) muestra que la mejoría del índice de masa corporal (IMC) no se relaciona con la supresión esperada de la replicación viral, contrariamente a los resultados obtenidos en la presente investigación donde un IMC más elevado pero dentro de

los rangos de normalidad, a los 6, 12 y 18 meses, se asocia positivamente con una respuesta terapéutica adecuada.

Según Fellay, 2001, (71) las reacciones adversas son la causa más común para abandonar la TARMA. Más del 25% de pacientes suspenden la terapia el primer año de tratamiento, de estos, el 80% presenta un evento clínico y el resto se descubre por valores de laboratorio. La presente investigación, excluyó a los pacientes que habían abandonado el tratamiento, sin embargo concuerda con que la mayoría de la población que sustituye la terapia lo hizo por reacciones adversas (22%).

Además de estas, 5% de pacientes reemplazó la terapia por probable resistencia. Se habló así porque no la confirmamos por estudios de resistencia debido a que no se los puede realizar en el país y 2% lo hizo por falta de stock. Un nuevo medicamento puede requerir la adquisición de nuevos hábitos y restricciones en los pacientes y por lo tanto modificar su adherencia, pero no se encontró que el cambio de terapia influya negativamente sobre la respuesta terapéutica.

El 8.1% de la población con reacciones adversas que requirió cambio de terapia antirretroviral lo hizo por toxicidad hematológica. El AZT fue el único fármaco relacionado con esta complicación lo cual se explica en el estudio de Nacoulma, 2007 (72) que demuestra que la exposición prolongada al AZT produce toxicidad a nivel de la médula ósea.

El EFV fue el medicamento que más efectos secundarios causó a los pacientes, seguido del AZT. Los efectos neuropsiquiátricos, entre ellos las pesadillas los más representativos, aparecieron en 32.3%. Bozzi, 2004 (73) indica que 20 a 40% de pacientes que consumen EFV presentan estos síntomas. A pesar de ser los más frecuentes, solamente una persona requirió la

suspensión del medicamento. En la población restante la sintomatología cedió espontáneamente durante las semanas subsiguientes, tal como lo predice la literatura. Otras reacciones relacionadas con este fármaco como el rash cutáneo (5%) y molestias gastrointestinales (8%) fueron encontradas en menor número.

En relación al Síndrome de Lipodistrofia la mayor parte de autores asocian, el consumo de IPs con lipohipertrofia, mientras que el consumo de análogos de nucleósidos se relaciona con lipoatrofia, este último se acomoda a los resultados obtenidos en la presente investigación donde se encontró que los 4 pacientes con lipoatrofia consumieron AZT.

No obstante, otras investigaciones realizadas en América Latina como es la de Detelsa, 2000 (74) no atribuyen la causa de lipodistrofia a un fármaco antirretroviral específico, sino más bien a una exposición mayor y sostenida de TARMA.

Es interesante recalcar que pese a no requerir cambio de terapia, las molestias más frecuentes en pacientes que inician TARMA son síntomas gastrointestinales, náusea, vómito, dolor abdominal y síntomas neuropsiquiátricos ya mencionados anteriormente.

En un estudio prospectivo realizado por Hossein, 2009 (75) se evaluaron las reacciones adversas inducidas por fármacos antirretrovirales, encontrando que el 87,6% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. La prevalencia de reacciones adversas fueron: gastrointestinal (63,7%), hematológica (32,6%), neurológica (30%), cutánea (22%), musculoesquelética (21,3%), hepática (20%), metabólica (18,6%) y renal (2,6%).

En relación a resistencia, los costos de las pruebas junto con la necesidad de realizarlas en el extranjero imposibilitan su uso en personas VIH positivas que viven en el Ecuador, lo cual constituye una de las limitaciones del estudio. Pese a ello, la sospecha de resistencias por ausencia

de supresión de la replicación viral en dos determinaciones, se presentó en un 5% de la población estudiada, cifra inferior a la encontrada en el estudio publicado por Bermúdez-Aza E, 2011 (76) donde se encontró que la resistencia secundaria fue del 35,8%.

Sin embargo es importante recalcar que en nuestro país, en relación a los parámetros que se indica a nivel mundial y que lo adopta el MSP, el iniciar con tres fármacos, permite que tengamos más posibilidad de lograr cargas virales indetectables y por ende menor riesgo de resistencia secundaria.

LIMITACIONES

- Este estudio definió como adherentes a los pacientes que acudieron a la consulta médica de forma continua tomando la medicación diariamente, sin embargo no se aplicó un test de adherencia específico, pudiendo incluir pacientes poco adherentes.
- Al ser un estudio que se basó en información pasada (aproximadamente 3 años) tomada de entrevistas actuales e historias clínicas, pudo surgir un sesgo de memoria.
- Al no tener fácil acceso a pruebas de resistencia, no se pudo confirmar los casos de probable resistencia secundaria.

FORTALEZAS

- Este estudio solo involucro pacientes VIH positivos nunca antes tratados (naive), lo que disminuye el potencial sesgo que se puede dar en relación a la respuesta terapéutica, ya que pacientes previamente tratados presentan virus de mayor virulencia y potencial resistencia a fármacos antirretrovirales.

- El total de pacientes presentaron resultados completos de carga viral y CD4 realizados únicamente en el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Leopoldo Izquieta Pérez, Quito.
- El tiempo (24 meses) en que fueron evaluados los pacientes permitió conocer la respuesta global así como infecciones oportunistas y reacciones adversas a corto y largo plazo.
- El presente estudio no presenta conflicto de interés y únicamente se creó con fines académicos y por el bienestar de los pacientes que acuden a la clínica de VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés.

CONCLUSIONES

- La respuesta terapéutica fue exitosa en el 71% de los pacientes, 83% respondieron inmunológicamente, 86% virológicamente y la totalidad de la muestra respondió clínicamente.
- Únicamente 9.9% de la muestra tuvo fracaso terapéutico, 5.5% por causa inmunológica, 2.2% por fracaso virológico y solo 1.1% por ambas razones.
- Un índice de masa corporal más elevado pero dentro de rangos de normalidad, a los 6,12 y 18 meses, fue la única variable asociada a mejor respuesta terapéutica.
- No se encontró relación significativa entre inmunodepresión severa y aparición de infecciones oportunistas pasados los 6 meses de tratamiento.
- La anemia, seguida de la lipodistrofia y síntomas neuropsiquiátricos, fueron los efectos adversos que más frecuentemente requirieron cambio de terapia.
- Otros eventos adversos encontrados fueron síntomas gastrointestinales y rash cutáneo.

RECOMENDACIONES

- Para obtener información de mejor calidad para el estudio, la entrevista debería ser realizada junto al médico tratante, puesto que con él el paciente tiene más confianza.
- Para poder determinar de mejor manera el momento en el que los pacientes consiguen una carga viral indetectable y sobrepasan los 200 y 500 Linfocitos T CD4 es necesario realizar dichos análisis en periodos más cortos de tiempo.

- Realizar una evaluación integral antes y durante la Terapia antirretroviral, la cual incluya test de adherencia, puesto que es uno de los parámetros más importantes para una respuesta terapéutica adecuada.
- Realizar test de resistencia antes de iniciar con TARMA y posterior a fallo virológico.
- Realizar un análisis posterior tomando como único tópico las reacciones adversas a corto y largo plazo.
- Realizar un estudio similar con recolección de datos de manera prospectiva, para así poder monitorizar todos los factores que modifican la respuesta (mortalidad, adherencia y calidad de vida además de los ya aquí estudiados).

CAPITULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. United Nations Programme on HIV/AIDS.Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. WHO library 2010.
2. Ministerio de Salud Publica del Ecuador.Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicacion del UNAGASS. MSP 2010
3. Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholie S, et al. Anthropometric and immunological succes of antiretroviral therapy and prediction of virological succes in west african adults.Bull World Health Organ 2008;86:435-442.
4. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el sida.Documento de consenso de gesida/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. GESIDA 2010.
5. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.La infeccion por el VIH: guia practica. Sevilla - Espana. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 2003.
6. Organizacion Panamericana de la Salud (OPS), Organizacion Mundial de la Salud (OMS).Tratamiento antirretroviral de la infeccion por el vih en adultos y adolescentes en latinoamerica y el caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Washington : Biblioteca Sede OPS, 2008.
7. Locutura J. Historia de la enfermedad.www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 10 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com 2009.

8. United Nations Programme on HIV/AIDS. 30 years into the AIDS epidemic. UNAIDS 2011.
9. Barba R, Marco R. Sida: historia de una nueva enfermedad. elmundo.es.[sitio web] disponible en URL: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/01/sida-historia/intro.html>
10. Gallo R. The early years of HIV/AIDS. Science 2002 298: 1728-1730.
11. Stebbing J, Gazzard B, Douek D. Mechanism of disease: where does HIV live? N Engl J Med 2004 350: 1872-80.
12. Ecuador, Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNAGASS. Ecuador, 2010.
13. Acosta ME. Perfil epidemiológico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los hombres gay y otros hombres que tienen sexo con hombres. Quito - Ecuador : Fundación Ecuatoriana Equidad. 2003.
14. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y el sida. Estrategia 2011-2015: Llegar a 0. Biblioteca OMS 2010.
15. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y el sida. Aprovechar las flexibilidades de los ADPIC para mejorar el acceso al tratamiento del VIH [hoja informativa]. UNAIDS. [En línea] 2010. [Citado el: 10 de Noviembre de 2011.] www.unaids.org.

16. Vasquez M. Epidemia mundial de VIH. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 15 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com
17. Castillo A, Espinoza A, Ortiz A, Celi A, Saavedra A, Arroba C, et al. Guia de atencion integral VIH/SIDA. 2010
18. Ley de prevencion y asistencia integral del VIH/SIDA. Ecuador 2009
19. Vasquez M. Mecanismos de transmision y estrategias de prevencion del VIH. 2008, www.campusesther.org.
20. Pasquau J, Valera B, Garcia P. Mecanismos de transmision de VIH. La infeccion por VIH: guia practica. Espana : Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas 2003
21. Cohen M, Shaw G, McMechael A, Haynes B. Acute HIV-1 infection. N Engl J M. 2011; 364:1943-54.
22. Landovitz, Raphael J y Currier, Judith S. Postexposure prophylaxis for HIV infection. N Engl J M 2009;361:1768-75.
23. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a t-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-71.
24. [campusesther](http://campusesther.com) Virologia del VIH. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 15 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com

25. Arias, Alvaro Pascual Hernández y José Luis Corral. El virus de la inmunodeficiencia humana. Inmunopatogenia. 2008, La infección por el VIH: Guía Práctica, págs. 29(29-36).
26. Levy J. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Microbiol Rev 1993;57:183-189.
27. campusesther. Inmunopatología de la infección por el VIH-1. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 25 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com 2009.
28. Calleja A. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Inmunología. CTO editorial 2011
29. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. Hematología clínica. Ediciones Harcourt. Madrid 2001.
30. Verdejo J. Historia natural de la infección por VIH. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 16 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com
31. Blanco JL, Mallolas J, Pérez-Cuevas JB y Gatell JM. Historia natural, clasificación y pronóstico de la infección por el VIH-1. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Barcelona : Mansson, 2002.
32. Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, M.D. Jaffe H, Berkelman R, 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1993; 41:961-2.

33. campusesther.Diagnostico de laboratorio de la infeccion por VIH (VIH-1 VIH-2)
www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 18 nov 2011] Disponible en: URL:
www.campusesther.com
34. Center for Disease Control and Prevention, Revised Recommendations for HIV Testing
of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings, Morbidity and
Mortality Weekly Report (MMWR) 2006;55. CDC [online source] 2006;55 [citado 18
nov 2011] Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/mmwr>
35. Soriano V, Gutiérrez M, Bravo R, González-Lahoz J. Diagnostico serologico de la
infeccion por VIH-1. Rev Clin Esp, 1994; 558-67.
36. VARIOS,.Guia de atencion integral VIH-SIDA. Ecuador : MSP, OPS, 2010.
37. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH.The efficacy of azt in the treatment of patients with
aids and aids related complex. N Engl J M 1987 23; 185-91.
38. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among
patients with advanced human inmonodeficiency virus infection. England : N Engl J M
1998;338:835-60.
39. Gatell JM. La infeccion VIH: ¿Erradicarla o controlarla? Med Clinic 1999; 113:741-42.
40. Observatorio VIH Centroamericano. Consecuencias físicas, sociales y psicoemocionales
de la terapia antirretroviral . Salvador, Honduras, Costa Rica 2009.

41. Carpenter Ch, Cooper DA, Fischl MA. Antirretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the international AIDS society-USA panel. JAMA 2000; 283:381-390
42. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1. USA : Clin Infect Dis 2003, 2003.
43. Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, d'Arminio Monforte A. Estimating the optimum cd4 threshold for starting haart in art-naïve hiv-infected individuals. Denver : 13 th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, 2006.
44. Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E. Determinants of hiv progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: piscis cohort. España : s.n., 2008.
45. The SMART Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (art)-naive participants and in those not receiving art at baseline in the smart study. s.l. : The Journal of Infectious Diseases, 2008.
46. Phair JP, Mellors JW, Detels R. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antirretroviral therapy. AIDS 2002;16(18):2455-9.
47. Saenz J. Control clínico y seguimiento de los pacientes infectados por VIH. 48, Barcelona : www.campusesther.org, 2008.

48. Polo R. Tratamiento antirretroviral de inicio. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 18 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com .
49. Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. EEUU : Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Octubre 2011, Vol. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/>.
50. Thompson M, Aberg J, Cahn P, Montaner J, Rizzardini C, Telenti A, et al Antiretroviral treatment of adult hiv infection: recomendations of the international AIDS society- USA panel. JAMA 2010;304:321-333.
51. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al.Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.N Engl J M. 2011;365:493.
52. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. AIDSINFO web site. [En línea] 10 de ene de 2011. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. 1-166.
53. Phillips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, Vernazza P, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell COUNT and viral load.JAMA 2001;286:2560-67.

54. Puyol E, Rivero A, Cuesta F, Viciano P. Principios generales del tratamiento antiretroviral. [aut. libro] Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. La infección por el VIH: Guía práctica . España : Gráficas Monterreina, 2003.
55. Spacek L, Shihab H, Kamya M, Mwesigire D, Ronald A, Mayanja H, et al. Response to antiretroviral therapy in HIV-infected patients attending a public urban clinic in Kampala, Uganda. Clin Infect Dis 2006;42:252-9.
56. Gazzard BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1 infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2008;9: 563-608.
57. Currie S, Rogstad K, Piyadigamage A, Hernan S. Time taken to undetectable viral load, following the initiation of HAART. Int J STD AIDS 2009;20 265-266.
58. Lozano F. control y seguimiento del tratamiento antiretroviral. www.campusether.com [serial online] 2009 [citado 20 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusether.com
59. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann G. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis 2006;6:280-87.
60. Moore R, Keruly J. CD4+ cell count 6 years after commencement of high active antiretroviral therapy in persons with sustained virological suppression. Infectious Diseases Society of America. Oxf Journals 2007;44: 441-46.
61. Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M, Pasulani O, Arnould L, Makombe S, Harries AD. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. AIDS, 2006;20:2355-60.

62. Sanz J. Control clínico y seguimiento de los pacientes infectados por VIH. Barcelona España, www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 23 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com.
63. British HIV Association. Routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals. [serial online] 29 jun 2011. [Citado 29 de oct de 2011.] Disponible en: URL: www.bhiva.org.
64. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de gesida y pns sobre el tratamiento antirretroviral. Barcelona: 2010.
65. [campusesther](http://campusesther.com) Efectos adversos a corto y largo plazo. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 20 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com
66. Pedrol E. Interacciones farmacológicas. www.campusesther.com [serial online] 2009 [citado 25 nov 2011] Disponible en: URL: www.campusesther.com
67. Muniáin MA, Rodríguez J, Domínguez A. Interacciones farmacológicas frecuentes en pacientes con VIH. La Infección por el VIH Guía Clínica. Andalucía: Gráficas Monterreina S.A. 2003.
68. Liverpool HIV pharmacology group. www.hiv-druginteractions.org. www.hiv-druginteractions.org. [En línea] 2010. [Citado 31 oct 2011.] Disponible en: URL: <http://www.hiv-druginteractions.org>.

69. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?. *AIDS* 2002;16:597-603.
70. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *J Virol* 2000;1985-91.
71. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2001;385:1322-7.
72. Nacoulma EW, Some Y, Tieno H, Diallo I, Zoungrana A, Bougnounou R, et al. Haematological parameters evolution during the antiretroviral therapy of HIV infected patients in Burkina-Faso. 100:271-4., Burkina-Faso : *Bull Soc Pathol Exot*, 2007.
73. Bozzi A, Brisdelli F, D'Alessandro AM, D'Andrea G, Lizzi AR, Rinaldi AC, Oratore A. Effects of AZT on cellular iron homeostasis.. 443-50, s.l. : *Biometals*, 2004.
74. Detelsa R, Tarwaterb P, Phairc J, Margolickb J, Riddlerd S, Muñoz A Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2000.
75. Khalili O, Dashti-Khavidaki S, Mohraz M, Etghani A, Almasi F. Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:848-57.

76. Bermúdez-Aza E, Kerr L, Kendall C, Pinho AA, de Mello MB, Mota RS, et al. Antiretroviral drug resistance in a respondent-driven sample of HIV-infected men who have sex with men in Brazil Sao Paulo, Brazil: PubMed, 2011 Aug;57 Suppl 3:S186-92.
77. Gallo R, Montagnier L. The discovery of hiv as the cause of AIDS. N Engl J M 2003;349:2283-2285.
78. Albuin J, Afeltras J, Freuler C. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infeccion por VIH. Sociedad Argentina de Infectologia 2007.
79. Castillo, Alberto, et al, Guia de atencion integral vih/sida.Ministerio de Salud Publica, Ecuador : s.n., 2010.
80. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?. Entebbe, Uganda : Medical Research Council Programme on AIDS, Uganda Virus Research Institute, 2002.
81. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. IMPACT OF COMBINATION ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE RISK OF TUBERCULOSIS AMONG PERSONS WITH HIV INFECTION, Roma, Italia : Pubmed, 2000. 1985-91.
82. Hossein K, Simin Dashti-K, Minoo M, Atefeh E, Farahnaz A, Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients.. Tehran, Iran : Iranian Research Center for HIV/AIDS (IRCHA), 2009.

ANEXOS

9.1. Formulario de atención integral a pacientes con VIH

FORMULARIO DE ATENCION INTEGRAL A PACIENTES CON VIH

Nombre: _____

HC: _____

Fecha de nacimiento: _____

Residencia _____

Teléfono: _____

Ocupación _____

Estado Civil _____

Número de parejas sexuales _____

Lugar de origen: _____

Instrucción: _____

Femenino	
Masculino	

Modo de infección

Hemoderivados	
Sexual	
Drogas intravenosas	

Preferencia sexual

Heterosexual	
Homosexual	
Bisexual	

TRATAMIENTO

Profilaxis con TM-SMX:

Si	
No	

Cambio de tratamiento:

Si	
No	

Edad de inicio TARMA: _____

Esquema terapéutico			
Fecha de inicio del TARVA			
Duración del tratamiento			
Motivo del cambio			
Necesidad de hospitalización			

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

Reacciones adversas:

Si	
No	

Tipo de reacción	Tiempo de aparición	Gravedad	Tratamiento

Interacciones medicamentosas:

Si	
No	

Medicación	Tipo de reacción	Gravedad

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Objetivos cumplidos	Si	No
Inmunológicos		
Viroológicos		

Fracaso terapéutico	Si	No
Inmunológico		
Viroológico		
Clínico		

MONITOREO DEL TRATAMIENTO

Parámetro	Al diagnóstico	Al inicio del TARMA	A los 6 meses	A los 12 meses	A los 18 meses	A los 24 meses
Carga viral (copias/ml)						
CD4 (cel/ μ L)						
Categoría CDC						
Peso (Kg)						
Talla (metros)						
IMC						

Infecciones oportunistas

Si	
No	

Enfermedad	Tiempo de aparición	Hospitalización	Tratamiento

9.2. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ Firma _____

He sido informado por los autores de este estudio y facultativos de la Clínica de VIH/SIDA del HOSPITAL ENRIQUE GARCES acerca de los objetivos de esta investigación en la que voy a ser partícipe; así como de los beneficios del mismo. Conocedor del prestigio de esta institución y de su cuerpo médico, autorizo libremente el uso de la información pertinente (historia clínica y entrevista médica) para la realización de este trabajo.

Testigo _____ Firma _____

INFORMACION

La presente investigación se encuentra conducida por Lorena Armijos y Ana María Santillán, estudiantes de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. La meta de este estudio es evaluar la terapia contra el VIH, identificando valores de laboratorio y malestares que el paciente presente durante la misma para poder establecer tanto los beneficios de la misma como las complicaciones que limitan su uso.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista que será completada con datos de su historia clínica. Esto tomará aproximadamente 15 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

9.3. Cuestionario

PREGUNTAS

- 1.Cuál es su nombre? _____ (en el estudio sus datos se mantendrán anónimos)
2. A tenido relaciones sexuales con personas del :
 - a. Del mismo sexo
 - b. Del sexo opuesto
 - c. Del mismo sexo y del sexo opuesto
3. Como se contagió del virus?
 - a. Por una relación sexual
 - b. Por usar drogas inyectables
 - c. Por haberse pinchado con una aguja infectada con el virus
 - d. Por haber recibido sangre de otra persona que tenía VIH
 - e. Otro... Especifique _____
4. Porque razón usted se hizo la prueba para VIH?
 - a. Mi pareja me dijo que ella tenía VIH y yo me hice el examen pero no sentía ninguna molestia
 - b. Mi pareja me dijo que ella tenía VIH y yo me hice el examen, además me sentía débil, o enfermo
 - c. Yo estaba enfermo, pero no hospitalizado y como parte de algunos exámenes que me hicieron me mandaron a hacer una prueba de VIH
 - d. Yo estaba hospitalizado y como parte de los exámenes que me hicieron la prueba para VIH
 - e. Me hicieron la prueba de VIH durante mi embarazo, como a todas las embarazadas
 - f. Otro... Especifique _____

5. Puede poner la fecha exacta en la que empezó a tomar los medicamentos para el VIH? No__
SI__ ____/____/____ (día/mes/año)
6. Hace cuánto tiempo empezó a tomar los fármacos contra el VIH? _____
7. Empezó a tomar los medicamentos a penas le diagnosticaron de VIH? No__ SI__
8. Cuanto tiempo paso desde que le dijeron que tenía VIH hasta que empezó a tomar los medicamentos? _____
9. Que molestias tenía cuando le diagnosticaron (dijeron que tenía) de VIH?

10. Que molestias tenía unos días antes de iniciar el tratamiento para el VIH?

11. Le han cambiado el tratamiento? No__ SI__
- a. Cuantas veces le han cambiado el tratamiento? _____
 - b. Por qué razón le cambiaron el medicamento?
 - i. La primera vez que me cambiaron el tratamiento fue
porque _____
 - ii. La segunda vez que me cambiaron el tratamiento fue
porque _____
 - iii. La tercera vez que me cambiaron el tratamiento fue
porque _____
12. Tuvo alguna molestia cuando empezó a tomar la medicación contra el VIH?(molestias causadas por la medicación) No__ SI__
- a. Que molestias tuvo? _____
 - b. Tuvieron que hospitalizarle por estas molestias? No__ SI__
 - c. Tuvieron que cambiarle el tratamiento por estas molestias? No__ SI__
 - d. Su médico tuvo que darle algún otro medicamento para que le pasen esas molestias? No__ SI__

e. Tuvo que dejar de realizar sus actividades por estas molestias? No__ SI__

f. Necesito ayuda para realizar sus actividades por estas molestias?

g. Cuanto tiempo duraron los malestares?

i. Menos de una semana

ii. Menos de un mes

iii. Varios meses... cuantos?_____

iv. Todavía tengo las molestias

13. A parte del VIH, tiene alguna otra enfermedad para la cual usted tome medicación? No__
SI__

a. Si respondió si a la pregunta anterior... cual es esa otra enfermedad/ o
enfermedades?_____

b. Si respondió si a la pregunta anterior.... Que medicamentos toma para esta
enfermedad?_____

c. Cuando empezó a tomar los medicamentos para tratar esa otra enfermedad
diferente al VIH?

i. Antes de empezar el tratamiento contra el VIH

ii. Empecé a tomar los medicamentos para esa enfermedad y para el VIH al
mismo tiempo

iii. Yo ya estaba tomando el tratamiento para el VIH cuando empecé a tomar
los medicamentos para esta otra enfermedad.

14. Desde que usted empezó a tomar los medicamentos contra el VIH, le han hospitalizado?
No__ SI__

a. Si respondió si a la pregunta anterior. Cuantas veces le han hospitalizado desde que
usted toma el tratamiento antirretroviral?_____

i. La primera vez me hospitalizaron en el mes de_____ año_____ porque tuve

ii. La segunda vez me hospitalizaron en el mes de _____ año _____ porque

iii. La tercera vez me hospitalizaron en el mes de _____ año _____ porque

iv. La cuarta vez me hospitalizaron en el mes de _____ año _____ porque

15. Desde que usted toma los medicamentos para el VIH, se ha enfermado de algo? No__ SI__

16. Desde que usted toma los medicamentos para el VIH, usted ha tomado también otros medicamentos? No__ SI__ Cuáles? _____

17. Desde que usted toma los medicamentos se ha embarazado? No__ SI__

18. Desde que inicio el tratamiento, ha dejado de tomar la medicación por más de una semana?
No__ SI__

a. Por cuánto tiempo? _____

b. Por qué razón? _____

19. Que medicación toma al momento

9.4. Tablas de toxicidad para adultos de la DMID

TABLAS DE TOXICIDAD PARA ADULTOS (ADULTTOXICITY TABLES) DE LA DMID (Division of Microbiology and Infectious Diseases)

Estas tablas serán usadas para determinar la severidad de las reacciones adversas

HEMATOLOGIA				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina	9.5 - 10.5 gm/dL	8.0 - 9.4gm/dL	6.5 - 7.9 gm/dL	< 6.5 gm/dL
Conteo absoluto de neutrófilos.	1000-1500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	75,000-99,999/mm ³	50,000-74,999/mm ³	20,000-49,999/mm ³	<20,000/mm ³
Glóbulos blancos	11,000-13,000/mm ³	13,000-15,000 /mm ³	15,000-30,000/mm ³	>30,000 o<1,000 /mm ³
% Polimorfonucleares	> 80%	90 – 95%	>95%	-----
Fibrinógeno anormal	Bajo: 100-200 mg/dL Alto: 400-600 mg/dL	Bajo: <100 mg/dL Alto : >600 mg/dL	Bajo : < 50 mg/dL -----	Niveles de fibrinógeno asociado a hemorragia con coagulación diseminada.
Productos derivados de fibrina	20-40 mcg/ml	41-50 mcg/ml	51-60 mcg/ml	> 60 mcg/ml
Tiempo de protrombina (TP)	1.01 - 1.25 x ULN	1.26-1.5 x ULN	1.51 -3.0 x ULN	>3 x ULN

Tiempo parcial de tromboplastina (TTP)	1.01 -1.66 x ULN	1.67 - 2.33 x ULN	2.34 - 3 x ULN	> 3 x ULN
Metahemoglobina	5.0 - 9.9 %	10.0 - 14.9 %	15.0 - 19.9%	> 20.0 %

Química				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hiponatremia	130-135 mEq/L	123-129 mEq/L	116-122 mEq/L	< 116 mEq/L o sodio anormal con alteración del estado de conciencia o convulsiones
Hipernatremia	146-150 mEq/L	151-157 mEq/L	158-165 mEq/L	> 165 mEq/L o sodio anormal con alteración del estado de conciencia o convulsiones
Hipokalemia	3.0 - 3.4 mEq/L	2.5 - 2.9 mEq/L	2.0 - 2.4 mEq/L O terapia de remplazo intensiva o que requiere hospitalización	< 2.0 mEq/L o niveles anormales de potasio con paresis, íleo, o arritmia severa
Hiperkalemia	5.6 - 6.0 mEq/L	6.1 - 6.5 mEq/L	6.6 - 7.0 mEq/L	> 7.0 mEq/L o niveles anormales de potasio con arritmia severa
Hipoglicemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL o niveles

				anormales de glucosa con cambios en el estado de conciencia o coma
Hiperglicemia	116 - 160 mg/dL	161- 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	> 500 mg/dL o glucosa anormal con cetoacidosis o convulsiones
Hipocalcemia (corregido con albumina)	8.4 - 7.8 mg/dL	7.7 - 7.0 mg/dL	6.9 - 6.1 mg/dL	< 6.1 mg/dL o niveles anormales de calcio con arritmia severa o tetania
Hipercalcemia	10.6 - 11.5 mg/dL	11.6 - 12.5 mg/dL	12.6 - 13.5 mg/dL	> 13.5 mg/dL niveles anormales de calcio con arritmia severa
Hipomagnesemia	1.4 - 1.2 mEq/L	1.1 - 0.9 mEq/L	0.8 - 0.6 mEq/L	< 0.6 mEq/L niveles anormales de magnesio con arritmia severa
Hipofosfatemia	2.0 - 2.4 mg/dL	1.5 -1.9 mg/dL	1.0 -1.4 mg/dL terapia intensiva u hospitalización requerida	< 1.0 mg/dL niveles anormales de fosfato con arritmia severa
Hiperbilirubinemia (cuando se acompaña por cualquier otro aumento en pruebas de función)	1.1 - <1.25 x ULN	1.25 - <1.5 x ULN	1.5 – 1.75 x ULN	> 1.75 x ULN

hepática)				
Hiperbilirubinemia (cuando las pruebas de función hepática se encuentran en rangos normales)	1.1 - <1.5 x ULN	1.5 - <2.0 x ULN	2.0 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
BUN	1.25 - 2.5 x ULN	2.6 - 5 x ULN	5.1 - 10 x ULN	> 10 x ULN
Hiperuricemia	7.5 – 10.0 mg/dL	10.1 – 12.0 mg/dL	12.1 – 15.0 mg/dL	>15.0 mg/dL
Creatinina	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 3.0 x ULN	3.1 - 6 x ULN	> 6 x ULN o que requiere diálisis

ENZIMAS				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
AST (SGOT)	1.1 - <2.0 x ULN	2.0 – <3.0 x ULN	3.0 – 8.0 x ULN	> 8 x ULN
ALT (SGPT)	1.1 - <2.0 x ULN	2.0 – <3.0 x ULN	3.0 – 8.0 x ULN	> 8 x ULN
GGT	1.1 - <2.0 x ULN	2.0 – <3.0 x ULN	3.0 – 8.0 x ULN	> 8 x ULN
Fosfatasa alcalina	1.1 - <2.0 x ULN	2.0 – <3.0 x ULN	3.0 – 8.0 x ULN	> 8 x ULN
Amilasa	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.0 x ULN	2.1 - 5.0 x ULN	> 5.1 x ULN

Lipasa	1.1 - 1.5 x ULN	1.6 - 2.0 x ULN	2.1 - 5.0 x ULN	> 5.1 x ULN
--------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------

URONALISIS				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Proteinuria	1+ o 200 mg - 1 gm perdida diaria	2-3+ o 1- 2 gm de perdida diaria	4+ o 2-3.5 gm de perdida diaria	Síndrome nefrótico o > 3.5 gm de perdida diaria
Hematuria	Microscópica solamente <10 rbc/hpf	macroscópica, no coágulos >10 rbc/hpf	macroscópica, con o sin coágulos, O grandes grupos de células rojas	Obstrutivo o que requiere transfusión

CARDIOVASCULAR				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Ritmo cardiaco		asintomática , signos transitorios, no requiere Rx	recurrente/persistente ; sintomática requiere Rx	Disritmia inestable; hospitalización y tratamiento requerido
Hipertensi ón	Aumento transitorio > 20 mm/Hg; no requiere tratamiento	recurrente, aumento crónico > 20mm/Hg. / requiere tratamiento	requiere tratamiento agudo; tratamiento ambulatorio u hospitalización posible	Daño orgánico terminal o requiere hospitalización

Hipotensión	Hipotensión ortostática transitoria con aumento de la frecuencia cardíaca en <20 latidos/min o disminución de <10 mm Hg en PA sistólica, no requiere tratamiento	Síntomas debidos a Hipotensión ortostática o disminución de <20 mm Hg en PA sistólica; corregible con hidratación oral	Requiere fluidos IV; no requiere hospitalización	Presión arterial media <60mm/ Hg o daño orgánico terminal o shock; requiere hospitalización tratamiento vasopresor
Pericarditis	Mínima efusión	Efusión leve a moderada asintomática, no requiere tratamiento	Efusión sintomática; dolor; cambios en el EKG	Taponamiento cardíaco; pericardiocentesis o cirugía requerida
Hemorragia, pérdida de sangre	microscópica/oculta	leve, no transfusión	Hemorragia severa; Necesita transfusión de 1-2 unidades	Hemorragia masiva; > 3 unidades transfundidas

RESPIRATORIO				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Tos	transitoria- no requiere tratamiento	Persistente Responde al tratamiento	Paroxística; incontrolada con tratamiento	-----
Broncoespasmo agudo	transitorio; no requiere tratamiento ; 70% - 80% FEV ₁ Flujo máximo	requiere tratamiento ; se normaliza con broncodilatador; FEV ₁ 50% - 70% (del flujo máximo)	no se normaliza con broncodilatador; FEV ₁ 25% - 50% Del flujo máximo; o retracciones presentes	cianosis: FEV ₁ < 25% del flujo máximo o que necesita de intubación

Disnea	Disnea al ejercicio	Disnea con actividad normal	Disnea en reposo	Disnea que requiere oxigenoterapia
--------	---------------------	-----------------------------	------------------	------------------------------------

GASTROINTESTINAL				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Nausea	Leve o transitoria; mantiene una ingesta razonable	Discomfort moderado; ingesta disminuye significativamente; algunas actividades limitadas	No ingesta significativa; requiere fluidos IV	Requiere hospitalización
Vomito	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	>6 episodios en 24 horas o necesidad de fluidos IV	Consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización o nutrición parenteral
Constipación	Requiere un medicamento que ablande las heces o modificación dietética	Requiere laxantes	Impactarían fecal que requiere evacuación o enema	Obstrucción o megacolon toxico
Diarrea	Leve o transitoria; 3-4 deposiciones/día o diarrea leve que dura < 1 semana	Moderada o persistente; 5-7 deposiciones/día o diarrea que dura >1 semana	>7 deposiciones/día o diarrea sanguinolenta; o hipotensión ortostática o alteración electrolítica o requiere >2L de fluidos IV	Shock hipovolémico o consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización

Discomfort Oral /Disfagia	leve discomfort; no disfagia	Ingesta de alimentos y bebidas algo limitada	Ingesta de alimentos y bebidas limitada; no puede deglutir solidos	No puede deglutir líquidos; requiere fluidos IV
------------------------------	---------------------------------	--	--	---

NEUROPSIQUIATRICO				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grade 4
Neuro-Cerebelar	Ligera incoordinación, diadococinesis	Temblor intencional, dismetría, alteraciones del habla; nistagmos	Ataxia locomotora	Incapacitado
Psiquiátricos	Depresión o ansiedad leve	Depresión o ansiedad moderada; requiere terapia; cambios en la rutina normal	Cambios severos de humor que requieren terapia; o ideación suicida; o ideas agresivas	Psicosis aguda que requiere hospitalización; o intento de suicidio o alucinaciones
Fuerza muscular	Debilidad subjetiva No signos/síntomas objetivos	signos/síntomas objetivos leves no disminución de función	Disminución objetiva de la fuerza muscular con función disminuida	Parálisis
Parestesia (quemazón, hormigueo, etc.)	leve discomfort; no requiere tratamiento	moderado discomfort; analgesia no narcótica requerida	severo discomfort; o analgesia narcotico requerida con mejoría sintomática	incapacitante; o no responde a la analgesia con narcóticos

Nauro-sensorial	Leve deterioro de la sensibilidad (sensibilidad disminuida, ej., vibratorio, , calor/frio en in dedos gordos de los pies) focalizado o de distribución simétrica; o cambios en el sabor, olor, visión y/o audición	Deterioro moderado y/o posición articular anómala o leve deterioro no simétrico	Deterioro severo (disminución o perdida de sensibilidad en rodillas o caderas) o perdida de sensibilidad de al menos moderada intensidad en múltiples diferentes áreas del cuerpo (ej. Extremidades superiores e inferiores)	Sensibilidad disminuida que involucra piernas y tronco; parálisis; o convulsiones
-----------------	--	---	--	---

MUSCULOESQUELETICO				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Artralgia	Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado, analgésicos o dolor que interfiere con la función pero no con las actividades de la vida diaria	Dolor severo; dolor o analgésicos interfieren con actividades de la vida diaria	Dolor incapacitante
Artritis	Dolor leve con inflamación, eritema o tumefacción de la articulación que no interfiere con	Dolor moderado con inflamación, eritema o tumefacción de la articulación	Dolor severo con inflamación, eritema o tumefacción de la articulación que interfiere	Destrucción permanente y/o incapacitante de la articulación

	la función	que interfiere en la función, pero que no interfiere con actividades de la vida diaria	con actividades de la vida diaria	
Mialgia	mialgia sin limitación de la actividad	dolor muscular (diferente al sitio de la inyección) o con limitación moderada de la actividad	Dolor muscular severo con marcada limitación de la actividad	Mionecrosis franca

PIEL				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Mucocutaneo	eritema; prurito	Rash maculopapular difuso, descamación seca	Vesículas o descamación húmeda o ulceración	dermatitis exfoliativa, alteración de membrana mucosa o eritema multiforme o sospecha de Stevens- Johnson o necrosis que requiere cirugía
Induración	<15mm	15-30 mm	>30mm	
Eritema	<15mm	15-30 mm	>30mm	
Edema	<15mm	15-30 mm	>30mm	
Rash en el sitio de la inyección	<15mm	15-30 mm	>30mm	
Prurito	Prurito leve en el sitio de la inyección	Prurito moderado en la extremidad inyectada	Prurito en todo el cuerpo	

SISTEMICOS				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Reacciónalérgica	Prurito sin rash	Urticarialocalizada	Urticariageneralizada; angioedema	anafilaxia
Dolor de cabeza	Leve , no requiere tratamiento	Transitorio, moderado, requiere tratamiento	severo; responde a terapia narcótica inicial	intratable; requiere terapia narcótica constante

Fiebre (temperaturabucal)	37.7 - 38.5 C o 100.0 - 101.5 F	38.6 - 39.5 C o 101.6 - 102.9 F	39.6 - 40.5 C o 103 - 105 F	> 40 C o > 105 F
Fatiga	Actividad normal reducida < 48 horas	Actividad normal disminuida 25- 50% > 48 horas	Actividad normal disminuida > 50% no puede trabajar	No puede cuidarse por sí solo